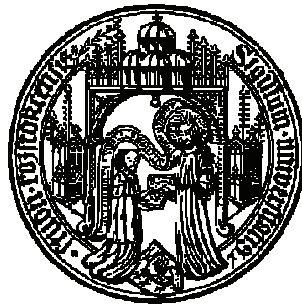


Aus der Abteilung für Kardiologie
der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. habil. C. Nienaber



**Effektivität und Sicherheit des
Sirolimus-eluting Stents (Cypher™) im Vergleich zu
Bare-metal Stents bei der Akut-PCI bei
akutem Myokardinfarkt
- Langzeit-Fünf-Jahres-Follow-up**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Anne Michaelsen
aus Rostock
Rostock, 17.02.2011

Dekan:	Prof. Dr. med. habil. Emil Christian Reisinger Medizinische Fakultät, Universität Rostock
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Hüseyin Ince Stellv. Direktor der Abt. Kardiologie, Universitätsklinik Rostock
2. Gutachter:	Prof. Dr.-Ing. habil. Katrin Sternberg Institut für Biomedizinische Technik Rostock-Warnemünde
3. Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. med. Ruth H. Strasser, F.E.S.C. Direktorin der Medizinischen Klinik und Kardiologie und Ärztliche Direktorin des Herzzentrums Dresden, Universitätsklinik
Einreichungsdatum:	17.02.2011
Promotionsverteidigung:	06.12.2011

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG UND ZIELSTELLUNG.....	7
1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK).....	7
1.1.1 Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit.....	7
1.1.2 Pathogenese der koronaren Herzkrankheit.....	7
1.1.3 Artherosklerose.....	8
1.1.3.1 Definition der Artherosklerose.....	8
1.1.3.2 Pathogenese der Artherosklerose.....	8
1.1.4 Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit.....	9
1.1.5 Symptome der koronaren Herzkrankheit.....	10
1.1.5.1 Differenzierung der instabilen Angina pectoris.....	11
1.1.5.2 Akuter Myokardinfarkt.....	12
1.1.6 Therapie der koronaren Herzkrankheit.....	13
1.1.6.1 Basistherapie der koronaren Herzkrankheit.....	13
1.1.6.2 konservative Therapie der koronaren Herzkrankheit.....	14
1.1.6.3 interventionelle Therapie der koronaren Herzkrankheit.....	14
1.2 Geschichte der kardiologischen Intervention.....	15
1.2.1 Anfänge der kardiologischen Intervention.....	15
1.2.2 Geschichte und Probleme der PTCA und der BMS Implantation.....	15
1.3 Medikamentenbeschichtete Stents.....	16
1.3.1 Wirkungsweise von Rapamycin (Sirolimus).....	17
1.4 Folgen der Stentimplantation.....	18
1.4.1 In-Stent-Restenose (ISR).....	18
1.4.1.1 Pathogenese der ISR.....	18
1.4.1.2 Risikofaktoren der ISR.....	19
1.4.1.3 Klassifikation der ISR.....	20
1.4.1.4 Therapie der ISR.....	21
1.4.2 Stentthrombose (ST).....	21
1.4.2.1 Pathogenese der ST.....	21
1.4.2.2 Definition der ST.....	22

1.4.2.3 Risikofaktoren der ST.....	23
1.4.2.4 Prävention und Therapie der ST.....	24
1.5 Zielsetzung der Arbeit.....	25
2. METHODIK UND PATIENTEN.....	26
2.1 Methodik.....	26
2.1.1 zeitlicher Rahmen der Studie.....	26
2.1.2 Angioplastieprotokoll.....	26
2.1.3 Follow-up und Endpunktdefinition.....	27
2.1.4 Berechnungen.....	28
2.1.4.1 Häufigkeiten.....	28
2.1.4.2 Mittelwerte.....	28
2.1.4.3 Odds Ratio.....	28
2.1.4.4 binäre logistische Regression.....	29
2.1.4.5 multivariate Analyse.....	29
2.1.4.6 Kaplan Meier Überlebensanalyse.....	29
2.2 Patienten.....	30
2.2.1 Geschlecht.....	30
2.2.2 Alter.....	30
2.2.3 Interventionsalter.....	30
2.2.4 Risikofaktoren.....	31
2.2.4.1 Gewicht.....	31
2.2.4.2 arterielle Hypertonie.....	31
2.2.4.3 Schlaganfall.....	33
2.2.4.4 periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).....	33
2.2.4.5 Nikotinkonsum.....	34
2.2.4.6 Hyperlipoproteinämie (HLP).....	34
2.2.4.7 Diabetes mellitus.....	34
2.2.5 kardiale Vorerkrankungen.....	34
2.2.5.1 anamnestischer Myokardinfarkt.....	35
2.2.5.2 anamnestischer Bypass-Operation.....	35
2.2.6 Gefäßerkrankungsgrad.....	36

2.2.7 Stentimplantationsdaten.....	37
2.2.7.1 Anzahl der implantierten Stents.....	37
2.2.7.2 Stentgrößen.....	37
2.2.8 Infarkttyp.....	38
2.2.9 maximale Gesamt-CK und CK-MB Konzentration.....	39
2.2.10 Ejektionsfraktion.....	40
3. Ergebnisse des Langzeit-Follow-Up.....	41
3.1 Gruppenvergleich vor der Intervention.....	41
3.2 Gruppenvergleich nach der Intervention.....	43
3.2.1 Medikation nach Stentimplantation.....	43
3.2.2 subjektives Wohlbefinden der Patienten.....	44
3.2.3 Leistungsfähigkeit der Patienten.....	46
3.2.4 Häufigkeiten der Ereignisse nach Stentimplantation.....	47
3.2.4.1 Betrachtung des Ereignisses Stentthrombose.....	48
3.2.5 Betrachtung der Todesfälle.....	48
3.3 binäre logistische Regression/Korrelationsanalyse.....	50
3.4 multivariate Analyse.....	52
3.5 Subgruppenanalyse der Patienten mit Diabetes mellitus.....	52
3.6 Überlebensanalyse nach Kaplan Meier.....	53
4. DISKUSSION.....	56
4.1 klinische Relevanz.....	56
4.2 Sicherheit und Effizienz von SES versus BMS.....	61
4.3 antithrombotische Therapie nach Stentimplantation.....	67
4.4 Grenzen der Studie.....	71
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	72
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	73
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	82
8. CURRICULUM VITAE.....	85
9. DANKSAGUNG.....	86
10. ANHANG.....	87

1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

1.1.1 Epidemiologie der KHK

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Zu ihnen zählen die ischämischen Herzerkrankungen und die zerebrovaskulären Geschehen. In Ländern mit niedrigem Einkommen betrug die Letalität der KHK laut WHO im Jahr 2008 etwa 2,47 Millionen Todesfälle (9,4% aller Todesfälle). Etwa 1,33 Millionen Todesfälle (16,3% aller Todesfälle) waren im Jahr 2008 in Ländern mit hohem Einkommen der KHK zuzuschreiben [1]. Der männliche Anteil der im Jahr 2003 an einem akuten Herzinfarkt verstorbenen Patienten lag bei 8,7%, der weibliche Anteil lag bei 6,5%. Im Vergleich zum Jahr 1990 sank damit die Sterblichkeitsrate bei Männern von 127,6 auf 71,4 pro 100.000 Einwohner. Bei den Frauen sank sie von 48,0 jährlichen Infarktodesfällen pro 100.000 Einwohner auf 32,4 [2]. Eine Ursache für den Unterschied der Männer- und Frauenquote kann darin gesehen werden, dass Männer eine höhere Rate koronarer Ereignisse, wie z.B. Myokardinfarkt und kardialen Tod aufweisen als Frauen. Die Herzinfarktmortalität in Deutschland ist in den letzten Jahren stetig gesunken. Dies ist neben den konservativen und operativen Therapieoptionen nicht zuletzt dem steigenden Einsatz der interventionellen Revaskularisation zu verdanken. Diese nahm in den letzten Jahren eine rasante Entwicklung.

1.1.2 Pathogenese der KHK

In der 1948 begonnenen Framingham Studie konnten bis dato unbekannte Risikofaktoren zur Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen evaluiert werden [3]. Dazu zählen unter anderem arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus und Übergewicht. Diese Faktoren können zur Entwicklung einer Artherosklerose und damit verbunden zur Schädigung des Kapillarendothels führen. Die Folge ist die Bildung von Koronarstenosen, welche zu einer Reduktion des arteriellen Blutflusses führen. Dadurch entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und –angebot im Herzmuskel. Die Myokardischämie kann symptomlos verlaufen oder zu schwerwiegenden Herzerkrankungen führen. Zur Gruppe dieser werden Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzmuskelschädigung mit Linksherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod gezählt. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Erkrankungen steigt mit der Zunahme des Risikokomplexes.

Das ist bedeutsam für die Feststellung prognostischer Aussagen, denn nachweislich addiert sich die Wirkung einzeln betrachteter Risikofaktoren nicht nur, sondern sie potenziert sich durch deren Zusammenwirken [4] und wird somit zu einem ernst zu nehmenden Faktor in der Diagnosestellung.

1.1.3 Artherosklerose

Die Artherosklerose spielt eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Gefäßkrankheiten. Der Begriff wurde 1833 erstmals von Jean Lobstein benutzt [5].

1.1.3.1 Pathogenese

Die ersten Theorien zur Entstehung der Artherosklerose wurden bereits im 19. Jahrhundert von Rudolf Virchow (1821-1902) und Carl von Rokitansky (1804-1878) entwickelt. Carl von Rokitansky vertrat die Inkrustationshypothese. Nach ihr beruht die Intimaverdickung auf Fibrinablagerungen mit nachfolgender Organisation durch Fibroblasten und Lipidakkumulation. Rudolf Virchow hingegen verfocht die Annahme der Entzündungsreaktion nach Gefäßwandverletzung mit Anhäufung von Plasmabestandteilen in die Intima. Im Jahre 1973 wurden beide Hypothesen von Ross überarbeitet und als sogenannte „Response-to-injury“ Hypothese vereint [6] und im Laufe der Jahre anhand der aktuellen Daten der Wissenschaft von ihm weiter modifiziert [7]. Nach der „Response-to-injury Hypothese“ führen Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Hypercholesterinämie langfristig zu Endothelschäden mit Dysfunktion [8,9]. Als Folge dieser Dysfunktion gelten die Ablagerung von LDL-Cholesterin (*engl.* low density lipoprotein) in der Intima und die Migration von Monozyten. Diese differenzieren zu Makrophagen mit LDL-Rezeptoren und phagozytieren das LDL-Cholesterin. Es entstehen Schaumzellen, die sich in der Intima in kleinen Gruppen ansammeln und Fettstreifen bilden, die sog. „Fatty Streaks“ [10].

In diesem Entwicklungsstadium der Artherosklerose sind die Lumeneinengungen noch minimal, da durch Remodeling eine gleichzeitige kompensatorische Dehnung der gesunden Wandschichten erfolgt. Im weiteren Verlauf kommt es unter Mitwirkung von Thrombozyten, Endothelzellen, und Makrophagen zur Sezernierung verschiedener Wachstumsfaktoren, welche glatte Muskelzellen zur Proliferation anregen. Diese verändern ihren Phänotyp von kontraktile zu sekretorischen Zellen und produzieren kalzifizierende Kollagene und Proteoglykane.

Das entstehende lumenstenosierende Atherom ist irreversibel. Es besteht aus einem lipidreichen Kern, welcher die Schaumzellen und andere inflammatorische Zellen mit einschließt und wird von glatten Muskelzellen mit fibröser Kapsel bedeckt [8,11]. Die fibröse Kapsel kann sich im Verlauf der Erkrankung ausdehnen und zur instabilen Plaque werden, dessen Ruptur zum Gefäßverschluss führt [9].

1.1.4 Risikofaktoren der KHK

Risikofaktoren sind Merkmale, die die Gefahr der Entwicklung einer Krankheit innerhalb der Bevölkerung voraussagen [12]. Bezüglich der KHK wurden sie in prospektiven epidemiologischen Studien der USA und Europa erarbeitet. Die Studien zeigen übereinstimmend eine Assoziation zwischen Faktoren, die bei scheinbar gesunden Personen an einem Punkt des Untersuchungszeitraumes nachzuweisen waren, und dem folgenden Auftreten von KHK bei diesen Personen [13]. Es besteht ein mehrfach demonstrierter ursächlicher Zusammenhang für das Auftreten einer KHK zur sozialen Schichtzugehörigkeit [14]. Die folgende Darstellung gibt einen Überblick über in Frage kommende Einflussfaktoren, die zunächst nach ihrer Beeinflussbarkeit und des Weiteren nach ihrer Art klassifiziert sind.

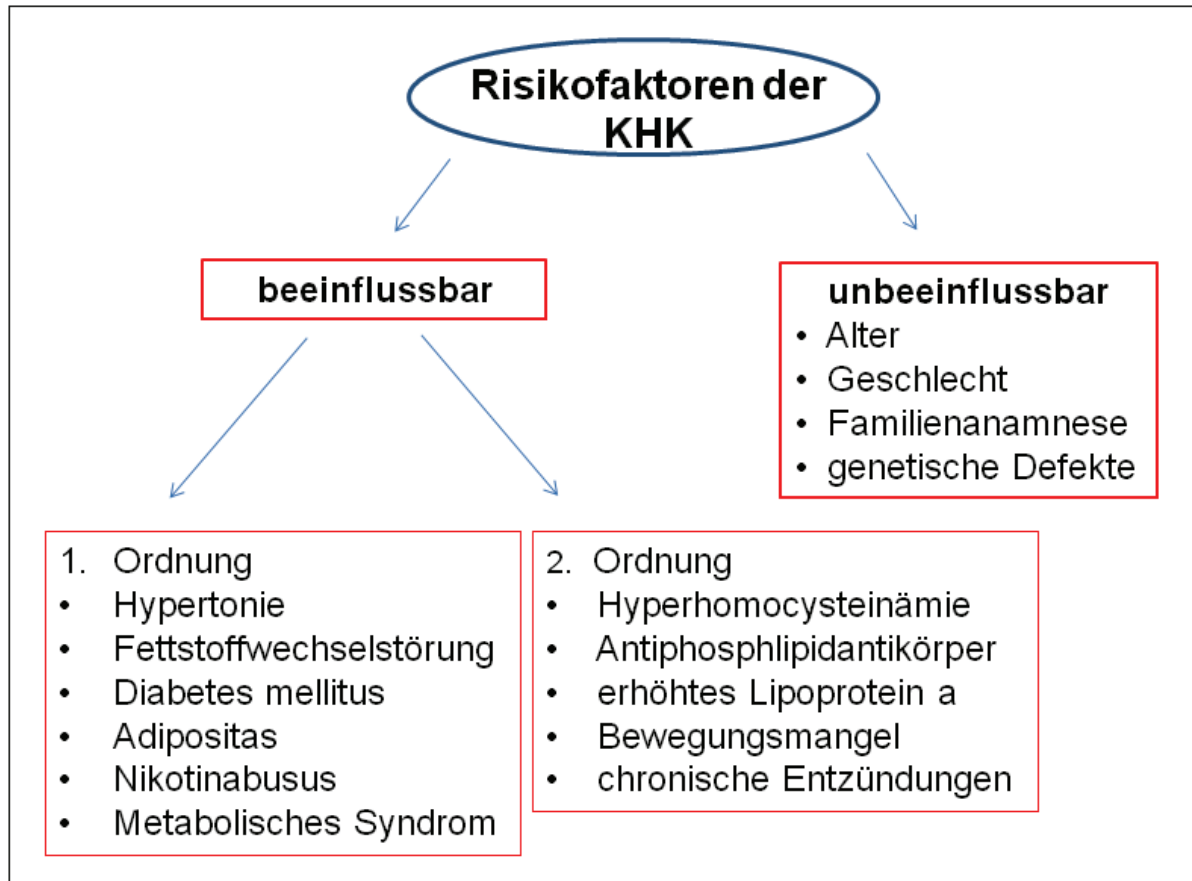


Abb. 1: Darstellung der Risikofaktoren der KHK.

Wie die Übersicht zeigt, lassen sich die Risikofaktoren der KHK in beeinflussbare und unbeeinflussbare Faktoren klassifizieren. Zu den unbeeinflussbaren Faktoren zählen Alter, Geschlecht, Familienanamnese und genetische Defekte. Die beeinflussbaren Risikofaktoren unterteilt man nach der Art ihres Einflusses in Faktoren 1. Ordnung und Faktoren 2. Ordnung.

Aufgrund der Bedeutung und Häufigkeit wurde der Fokus in dieser Studie auf die Risikofaktoren der 1. Ordnung gelegt. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren der 1. Ordnung gehören Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus und das metabolische Syndrom.

Bei den Fettstoffwechselstörungen lassen sich erhöhtes Gesamtcholesterin, Triglyzeride, erhöhtes LDL und niedriges HDL (*engl.* high density lipoprotein) differenzieren. Die Risikofaktoren der 1. Ordnung sind konservativ beeinflussbar durch eine gesunde Lebensweise mit ballaststoffreicher und fettarmer Ernährung, regelmäßiger Bewegung sowie Verzicht auf Nikotin und Alkohol. Ebenfalls ist eine medikamentöse Beeinflussung der Faktoren ist möglich.

Zu den Risikofaktoren der 2. Ordnung zählen Hyperhomocysteinämie, Antiphospholipid-Antikörper, erhöhtes Lipoprotein a, Bewegungsmangel, und chronische Entzündungszustände bei KHK-Patienten.

Besonders das Wechselspiel mehrerer Faktoren untereinander ist beachtenswert. Hierbei ist explizit der Diabetes mellitus zu erwähnen. Es gilt als erwiesen, dass für an Diabetes mellitus erkrankte Patienten bei Auftreten des metabolischen Syndroms ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko besteht, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden [15]. Diabetes mellitus hebt gemäß einer Studie das kardiovaskuläre Risiko auf das gleiche Niveau, wie es sich bei Patienten befindet, die bereits einen Herzinfarkt erlitten haben [16].

1.1.5 Symptome der KHK

Die KHK wird unterteilt in stabile Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom (ACS). Der Begriff ACS fasst alle unmittelbar lebensbedrohlichen Phasen der KHK zusammen und ist eine Indikation für die Koronarintervention. Zum ACS gehören neben der instabilen A.p., der Myokardinfarkt mit ST-Hebung und ohne ST-Hebung sowie der plötzliche Herztod. Zur instabilen A.p. gehören jede Erstangina, jede zunehmende Schwere, Dauer und Häufigkeit einer bekannten Angina pectoris, sowie jede Ruheangina.

Die stabile Angina pectoris verläuft im Frühstadium vorrangig symptomlos, später dann symptomatisch. Die typischen pectorinösen Beschwerden entstehen in der Regel erst wenn eine Verengung der Koronararterien von mindestens 50% des Lumendiameters vorliegt. Stenosierte Koronargefäße stellen insofern eine Gefahr dar, als dass sie zu einer reduzierten Koronarreserve führen, welche bei Belastung eine Myokardischämie des Herzmuskels zur Folge hat.

Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris (*lat.* Brustenge), welche sich mit linksthorakalen retrosternalen Schmerzen und Ausstrahlung in Schulter, Arme, Kiefer oder Rücken bemerkbar macht. Die Symptome der stabilen Angina pectoris (A.p.), welche durch körperlichen und psychischen Stress auslösbar ist, sind durch Gabe von Nitraten oder Einstellung der Belastung behandelbar. Besserung erfolgt vorrangig innerhalb von Minuten. Zu den Sonderformen der A.p. zählen die Prinzmetalangina und die „Walking through-Angina“. Die Symptome der Prinzmetalangina entstehen durch koronare Vasospasmen mit oder ohne Koronarstenosen. Typisch ist das Auftreten der Prinzmetalangina in den frühen Morgenstunden, meist ohne jegliche körperliche Belastung. Unter einer „Walking through-angina“ wird eine A.p. zu Beginn einer Belastung verstanden. Diese vergeht jedoch bei Fortsetzen der Belastung.

1.1.5.1 Differenzierung der instabilen Angina pectoris

Die 1989 erstellte Differenzierung der instabilen Angina pectoris (i.A.p.) erfolgt bei Braunwald nach Schweregrad, Intensität und Umständen ihres Auftretens [17]. Diese Einteilung erscheint unter den Aspekten ihrer Wahrnehmbarkeit durch den Patienten und der Urteilsfähigkeit für den Arzt sinnvoll.

Die Schwere der i.A.p. wird nach drei Graden beurteilt. Während Grad I eine neu aufgetretene, schwere oder zunehmende A.p. unter Belastung beschreibt, wird bei Grad II als eine Ruhe-A.p. im letzten Monat, nicht jedoch in den letzten 48 Stunden definiert. Eine Ruhe-A.p. in den letzten 48 Stunden wird als Grad III beschrieben.

Die Intensität einer instabilen Angina pectoris wird bei Braunwald ebenfalls in drei Stufen unterschieden. Dabei liegt der Einteilung die Berücksichtigung der angewandten Therapie zu Grunde. So beschreibt Stufe 1 die A.p.-Manifestation bei minimaler oder fehlender Therapie. Während Stufe 2 definiert wird durch eine A.p. Manifestation unter oraler Standardtherapie ist die Stufe 3 eine Manifestation trotz maximal tolerierter oraler Dosis von β -Blockern, Nitraten und Kalziumantagonisten.

Mit dem dritten Betrachtungsaspekt beschreibt Braunwald die Umstände des Auftretens einer i.A.p. Dabei berücksichtigt A die extrakardiale Ursache der i.A.p. Hierunter fällt z.B. der Gesichtspunkt Stress. Mit B wird die primär instabile A.p. ohne extrakardiale Ursache in Betracht gezogen. Eine Postinfarktangina in einem Zeitraum von zwei Wochen stellt den Fall C dar. Bei genauerer Betrachtung aller Differenzierungsaspekte wird deutlich, dass diese nicht losgelöst voneinander existieren, sondern dass sie miteinander in engem Zusammenhang stehen und dass sie in jeder Variante in Kombination miteinander auftreten können. Die für den Patienten gefährlichste Konstellation wird mit dem Stadium IIIC3 beschrieben.

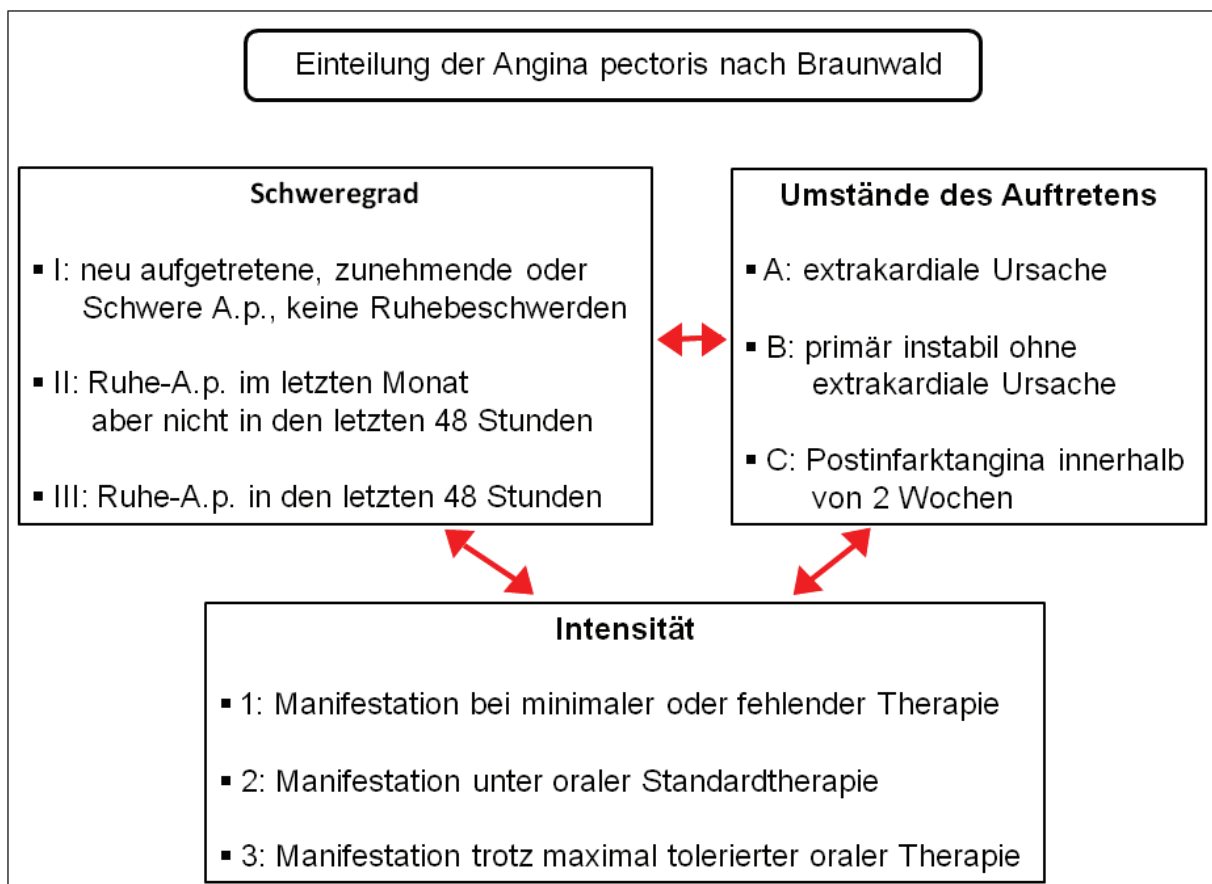


Abb. 2: Darstellung der Einteilung der instabilen Angina pectoris nach Braunwald von 1989.

1.1.5.2 Akuter Myokardinfarkt

Der akute Myokardinfarkt gilt als akutes Koronarsyndrom mit Entwicklung von nekrotischem Gewebe. Als Ursache gilt eine hochgradige Stenose einer oder mehreren Koronararterien mit einer daraus resultierenden Myokardischämie. Das Auftreten letaler Komplikationen, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen, Linksherzinsuffizienz, Aneurysmen oder Papillermuskelabriss sind gefürchtet.

Der akute Myokardinfarkt wird unterteilt in ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI).

Zu den typischen Symptomen eines Myokardinfarktes zählen neben vegetativen Symptomen, Angst, Herzrhythmusstörungen und Blutdruckabfall auch stärkste Präkordialschmerzen, welche durch Ruhe oder Nitroglyzerin nicht beeinflussbar sind. Es gibt jedoch auch stumme Myokardinfarkte, welche schmerzlos sind. Diese werden als stumme Ischämie bezeichnet und treten besonders häufig bei Patienten mit Diabetes mellitus auf. Diagnostisch ist die Lokalisation und Schwere eines Myokardinfarktes mittels typischer Klinik, EKG, Enzymdiagnostik sowie Echokardiographie erkennbar. Als diagnostische und gleichzeitig therapeutische Methode der Wahl bei akutem Myokardinfarkt gilt die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), gegebenenfalls mit Revaskularisation und Stentimplantation. Sie spielt in der interventionellen Kardiologie aufgrund der Prognoseverbesserung eine entscheidende Rolle. Derzeit sind 80-90% aller PTCA-Fälle mit einer Stentimplantation verbunden [18,19].

In der Geschichte der interventionellen Kardiologie sind zahlreiche Stentarten mit unterschiedlichen Ansatzpunkten und Indikationsgebieten entwickelt worden. Bestandteil dieser Arbeit ist der Vergleich der Sicherheit und Effektivität im Langzeitverlauf von Sirolimus-eluting Stents (SES) im Vergleich zu Bare-metal Stents (BMS) bei akutem Myokardinfarkt.

1.1.6 Therapie der KHK

Die Therapie der KHK umfasst sowohl konservativ medikamentöse als auch interventionelle Maßnahmen.

1.1.6.1 Basistherapie

Die Veränderungen der Lebensumstände zählen zu den wichtigsten und förderlichsten Therapiemaßnahmen der KHK. Dazu zählen Nikotinkarenz, Gewichtsreduktion, Ernährungsberatung sowie eine konsequente Blutdruck- und Blutzuckereinstellung.

1.1.6.2 konservativ medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie dient der Sekundärprävention und soll die Symptome lindern sowie das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen.

Die heutige antiischämische Standardtherapie der KHK umfasst β -Blocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer (*engl.* Angiotensin-converting-enzym), Angiotensin-II-Rezeptor Blocker, sowie Nitrate und andere NO-Donatoren. Daneben ist eine antithrombotische Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern unverzichtbar bei KHK-Patienten.

Unter Berücksichtigung der zentralen Bedeutung des LDL-Cholesterins in der Pathogenese der Arteriosklerose wird in den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie die Gabe eines Statins empfohlen [20]. Die Senkung des LDL-Cholesterins führt bei Patienten mit KHK zu einer Verlangsamung der Progression der Arteriosklerose, zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 30-40% und zu einer Reduktion der Letalität um bis zu 34% [20]. Die in den Leitlinien festgelegten Therapieziele liegen in einer Senkung des LDL-Cholesterins auf <100 mg/dl, der Triglyzeride auf <200 mg/dl sowie im Anstieg des HDL-Cholesterins auf >40 mg/dl. Hochrisikopatienten mit einer Kombination von Diabetes und KHK wird die Senkung des LDL-Cholesterins auf <70 mg/dl empfohlen.

1.1.6.3 Interventionelle Therapie

Ziel der interventionellen Therapie ist die Revaskularisation des stenosierten Koronargefäßes zur Gewährleistung der Myokardperfusion. Dies geschieht entweder durch Intervention am Koronargefäß mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) oder durch Überbrückung der Stenose anhand eines operativ gelegten Bypasses. Die PTCA gilt als Goldstandard der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten beim akuten Myokardinfarkt, nicht zuletzt aufgrund der prognoseverbessernden Relevanz. Als richtungsweisend für die Indikationsstellung und die Revaskularisationsstrategie gelten der Anginastatus nach CCS-Klassifikation, Myokardischämie mit Belastungsstufe und Größe des gefährdeten Myokardareals, Begleiterkrankungen und operatives Risiko, koronarangiographischer Befund sowie die Ventrikelfunktion. [20]

1.2 Geschichte der kardiologischen Intervention

1.2.1 Anfänge der kardiologischen Intervention

Die Anfänge der kardiologischen Intervention sind zu Beginn des 20. Jahrhunderts zu finden. Schon im Jahre 1929 führte Werner Forssmann im Selbstversuch die erste venöse Herzkatheteruntersuchung durch [21]. Mason Sones führte 1958 die selektive Koronarangiographie ein [21].

Die mechanische Dilatation arteriosklerotischer Gefäßobstruktionen führten Dotter und Judkins [22] 1964 erstmals erfolgreich durch. Die erste Mammaria-Operation mit Bypass zum Ramus interventricularis anterior wurde im Jahr 1965 durch den russischen Arzt Kolessov vorgenommen. René Favaloro führte daraufhin 1968 die erste aortokoronare venöse Bypassoperation (ACVB) in Cleveland durch. Die erste erfolgreiche Reperfusion eines Herzinfarktes mittels intrakoronar applizierter Streptokinase gelang Cházov 1976 in St. Petersburg [21].

1.2.2 Geschichte und Probleme der PTCA und BMS Implantation

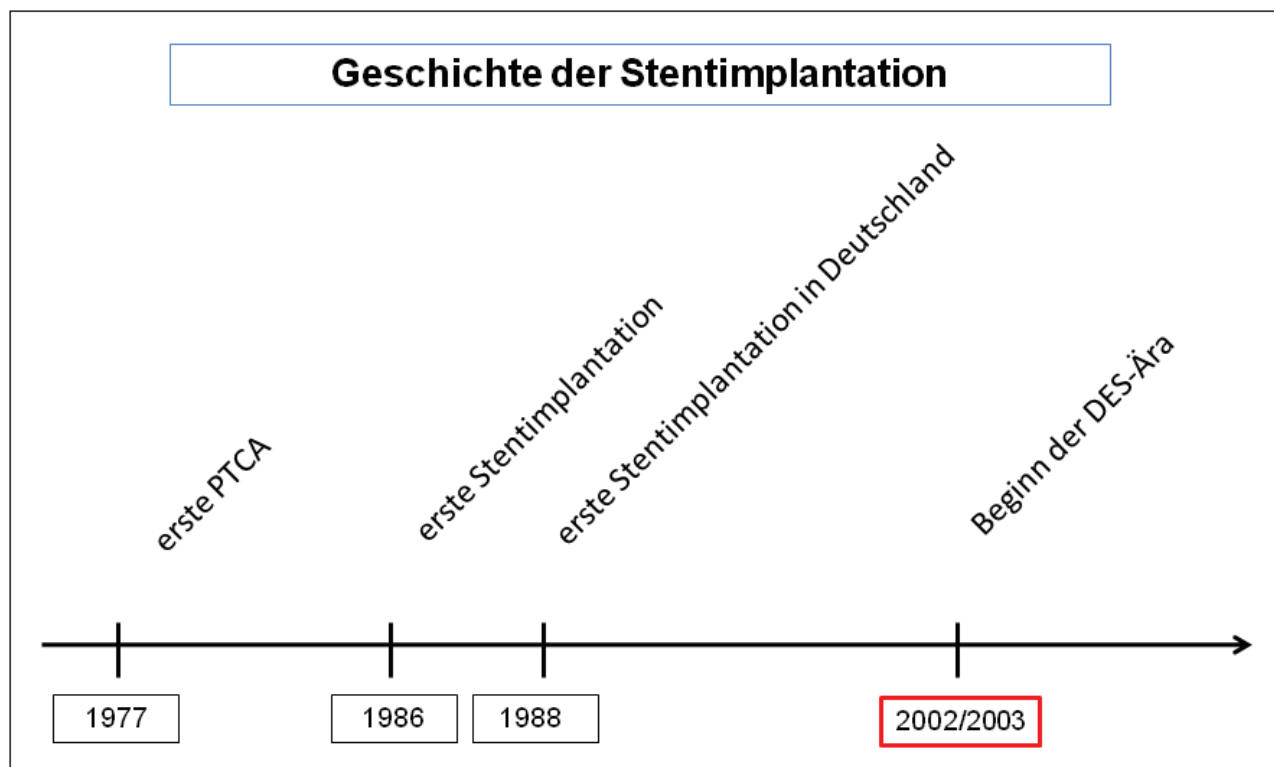


Abb. 3: Darstellung der Geschichte der Stentimplantation. PTCA=perkutane transluminale Koronariangioplastie, DES=Drug-eluting Stent

Eine revolutionäre Entwicklung auf dem Weg der Stentimplantation war die Einführung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) durch Grüntzig und Kaltenbach aus Frankfurt im Jahre 1977.

An die Spitze eines dünnen Katheters wurde ein aufblasbarer Ballon positioniert. Entlang eines Führungsdrahtes konnte der Katheter bis zur Stenose vorgeschoben werden, welche durch Ballonfüllung dilatiert wurde. Diese Methode war erfolgreich im Öffnen von Stenosen oder verschlossenen Koronararterien [23].

Die Langzeiterfolge dieser Methode wurden jedoch limitiert durch eine In-Stent-Restenoseentwicklung von bis zu 60%, welche häufige Reinterventionen bedingte [24,25]. Als Alternative entwickelte 1986 Sigwart die implantierbare Gefäßendoprothese, den Stent [26]. Die Vorteile gegenüber der alleinigen Angioplastie lagen in der Reduktion der Restenoserate auf 20-30% [27,28,29] und damit verbunden in einer erhöhten Sicherheit und verbessertem klinischem Outcome der Patienten. Die alleinige Ballonangioplastie wurde durch die Stentimplantation als Methode der Wahl ergänzt.

Doch die Ergebnisse waren trotz Reduktion der Restenoserate nicht zufriedenstellend. Bis zur Entwicklung des Drug-eluting Stents blieben alle systemisch-pharmakologischen Ansätze die Restenoseentwicklung zu hemmen, erfolglos.

1.3 Medikamentenbeschichtete Stents

Ein medikamentenbeschichteter Stent besteht aus einem Edelstahl oder Kobalt-Chrom Grundgerüst, in welches ein Polymer implantiert ist. In diesem Polymer sind antiproliferativ wirksame Medikamente eingearbeitet, die nach der Stentimplantation in die Umgebung abgegeben werden. Dazu gehören Sirolimus (Rapamycin), Everolimus, Zotarolimus, Biolimus, Tacrolimus, Pimecrolimus und Paclitaxel. Die ersten entwickelten medikamentenbeschichteten Stents, welche Fokus dieser Arbeit waren, nannten sich Cypher-Stents der ersten Generation und enthielten Rapamycin als immunsuppressiven Wirkstoff. Die Entwicklung dieser Stents im Jahre 2002/2003 reduzierte die In-Stent-Restenoserate auf unter 10% [27]. Dies führte zu verbesserten Resultaten nach Stentimplantationen und damit zu einer Reduktion der Reinterventionsrate. Die Einführung der sogenannten Drug-eluting Stents stellt somit einen weiteren Fortschritt in der interventionellen Kardiologie dar. Derzeit werden etwa 75% aller Stentimplantationen mit einem DES durchgeführt [30]. Während und nach einer Stentimplantation wird eine intensive thrombozytenaggregationshemmende Therapie empfohlen [20].

Während die Restenoseentwicklung als Achillesferse der BMS und PTCA durch die Entwicklung der DES signifikant reduziert wurde, kristallisierte sich jedoch eine seltene aber lebensbedrohliche Komplikation dieser Technologie in den letzten Jahren heraus: die sehr späte Stentthrombose (ST).

Frühe und späte ST treten sowohl bei BMS als auch DES mit einer vergleichbaren Inzidenz von 1% auf [27,18], das Auftreten einer sehr späten ST zeigt sich jedoch häufiger bei DES Patienten [27]. Einige Autoren beschreiben eine Inzidenz der ST zwischen 0,4%-0,6% pro Jahr nach einer DES Implantation [19].

1.3.1 Wirkungsweise von Rapamycin (Sirolimus)

Rapamycin ist ein natürlich vorkommendes Makrolidantibiotikum. Es wurde aus der Actinomycete *Streptomyces hygroscopicus* isoliert und ist seit 1999 für die Therapie zugelassen.

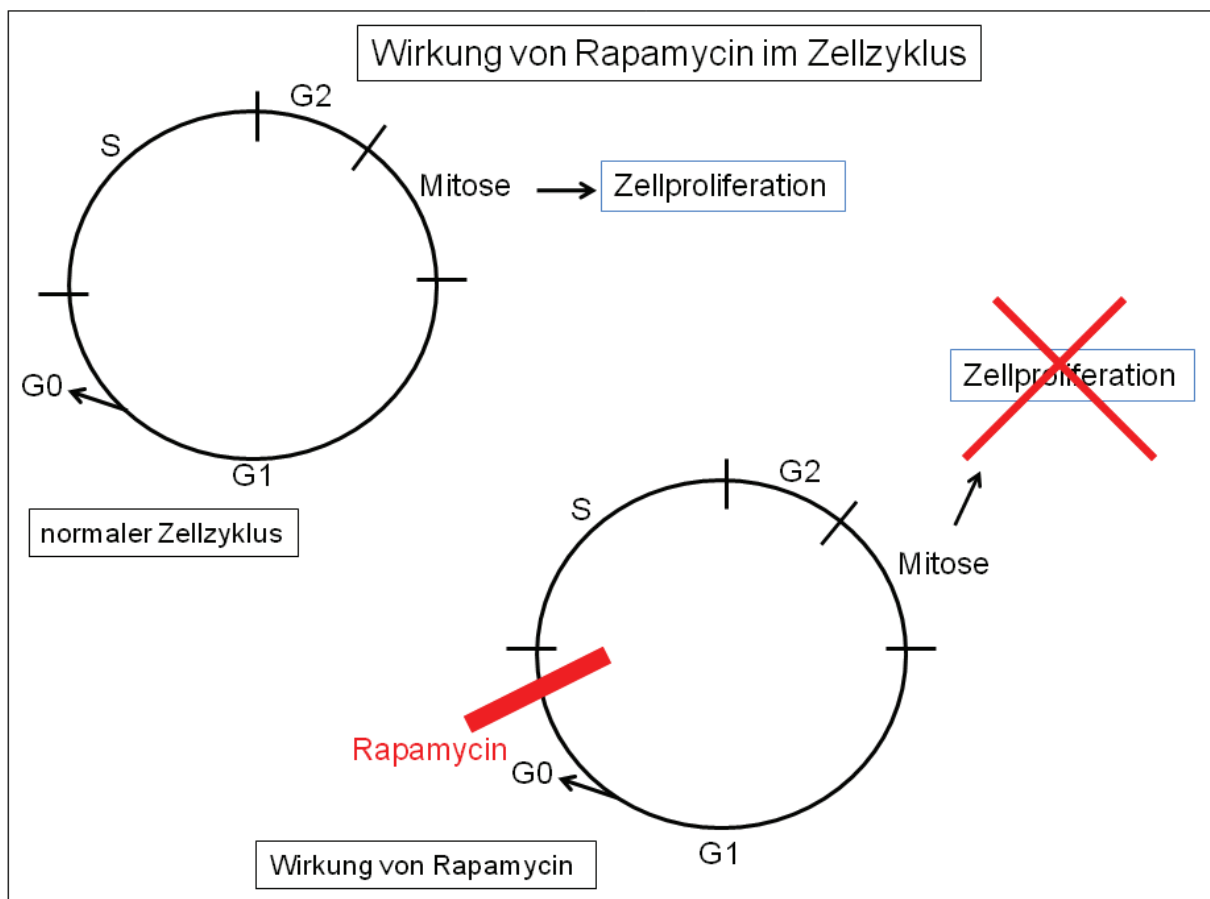


Abb. 4: Darstellung der Wirkungsweise von Rapamycin im Zellzyklus. S=Synthesephase, G0=Ruhephase, G1=postmitotische Phase (Präsynthesephase), G2=prämitotische Phase (Postsynthesephase)

Der Zellzyklus teilt sich in verschiedene Phasen: G1 Phase, Synthese (S)-Phase, G2 Phase und G0 Phase. Wirkungsort von Rapamycin liegt vor einem Kontrollpunkt, welcher sich am Übergang von der G1 Phase in die S Phase befindet. Wird der Kontrollpunkt überschritten tritt die Zelle in die S Phase. In dieser Phase kommt es zur Replikation der DNA und unweigerlich zum Durchlaufen des gesamten Zellzyklus. Mittels Rapamycin wird der gesamte Zellzyklus unterbrochen und die Zelle kann in ihre natürliche Ruhephase G0 zurückkehren. Durch diesen Wirkungsmechanismus besitzt Rapamycin eine zytostatische Wirkung. Auf molekularer Ebene interagiert Rapamycin direkt mit dem FK-Bindungsprotein 506 (FKBP-506) und mTOR Kinase (mammalian target of rapamycin) [31]. Anhand von Genexpressionsanalysen wurde bewiesen, dass FK506BP verstärkt in der Neointima expimiert wird. Man geht davon aus, dass der mTOR Signaltransduktionsweg eine wichtige Rolle in der Wachstumsregulation von glatten Muskelzellen spielt [32]. Sirolimus als Pro-Drug führt durch Bindung an FK506-Bindungsprotein zur Inhibition der mTOR Kinase und verhindert damit die Proliferation der glatten Muskelzellen ohne sie abzutöten und damit zur Reduktion des „lumen loss“ nach Stentimplantation und der Restenose.

1.4 Folgen der Stentimplantation

Jede bisher entwickelte Möglichkeit der Stentimplantation wird durch negative Folgen limitiert. Die Grenzen der Stentimplantation liegen hauptsächlich in der Nachsorge. Während bei der BMS-Implantation die Gefahr der Entwicklung einer In-Stent Restenose hoch ist, wurde ein gehäuftes Auftreten von sehr späten Stentthrombosen nach DES Implantation in den letzten Jahren beschrieben. Die Definitionen, Ursachen und Therapieansätze werden im Folgenden abgehandelt.

1.4.1 In-Stent Restenose (ISR)

Die ISR wird beschrieben als eine $\geq 50\%$ ige Lumeneinengung des Stentes [25]. Ihre Inzidenz nach einer BMS Implantation liegt bei etwa 20% [33].

1.4.1.1 Pathogenese

Die Entstehung einer ISR ist komplex. Der Prozeß der Restenosierung ist nach einem Zeitraum von etwa einem Monat bis sechs Monaten abgeschlossen [30].

Als Ausgangspunkt für die Entwicklung einer ISR wird eine Gefäßverletzung nach PCI angesehen in Form einer „response-to injury“ Reaktion. Drei Mechanismen sind bekannt, wozu elastisches Recoil, negatives Remodeling und Neointimahyperplasie zählen.

Die Koronararterien bestehen u.a. aus elastischen Fasern. Innerhalb von Sekunden bis Minuten nach einer Ballondilatation kann es zum elastischen Zurückweichen (*engl.* elastic recoil) der Gefäßwand kommen.

Dem gegenüber ist Remodeling ein langfristiger Kompensationsmechanismus nach Myokardinfarkt und beschreibt einen Umbauprozess in der Gefäßwand, der zu einer Größenzu- oder -abnahme des Gefäßquerschnittes führt. Die Ursache liegt im Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot. Der Gewebeausfall nach akutem Myokardinfarkt führt zur kompensatorischen Hypertrophie des gesunden Herzgewebes. Zusätzlich kommt es durch Ausschüttung zahlreicher Zytokine zu einer chronischen Entzündungsreaktion mit Auswirkungen u.a. auf die Kontraktilität der Herzmuskelzellen und auf die Fibrosebildung, welche eine Lumeneinengung zur Folge hat, während der physiologische Kompensationsmechanismus durch die bereits vorhandene Überdehnung fehlt. Die Intrakoronare Stentimplantation kann das elastische Zurückweichen und negative Remodeling vermindern [34].

Der dritte bekannte Entstehungsmechanismus einer ISR wird durch die Stentimplantation hervorgerufen. Der Prozess der Neointimahyperplasie ist durch Thrombozytenadhäsion und -aggregation, Aktivierung von Makrophagen und inflammatorischen Zellen gekennzeichnet und unterliegt einer komplexen Regulierung.

1.4.1.2 Risikofaktoren der In-Stent Restenose

Als Risikofaktor für die Entstehung einer In-Stent Restenose zählt jedes Geschehen, das zu einer Gefäßverletzung führen kann oder das das Verfahren der Stentimplantation verkompliziert. Die Risikofaktoren werden unterteilt in klinische und angiographische Faktoren. Zu den klinischen Risikofaktoren zählen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, instabile Angina pectoris und akuter Myokardinfarkt [30]. Aber auch eine vorausgegangene PCI oder Restenosen können die Entstehung einer In-Stent Restenose begünstigen. Komplizierte Fälle wie lange Läsionen, chronische Totalverschlüsse, Bifurkationsläsionen, ostiale Läsionen und Läsionen im RIVA zählen zu den angiographischen Risikofaktoren [35,36].

Desweiteren gehören dazu auch ein kleines Gefäßlumen, kleiner Stentdurchmesser und multiple Stentimplantationen.

1.4.1.3 Klassifikation der Restenose nach Mehran

Die Restenose kann in verschiedene Klassen eingeteilt werden. Die angiographische Darstellung der In-Stent-Restenose ist sinnvoll, da sie prognostische Informationen einer eventuellen späteren Zielgefäßrevaskularisation geben kann [37]. Klasse I beschreibt alle fokalen In-Stent Restenosen, die nicht länger als 10 mm sind. In Klasse II-IV werden alle diffusen In-Stent Restenosen die länger als 10 mm sind unterteilt. Die Klasse 4 der In-Stent Restenose beschreibt zusätzlich einen TIMI Fluss null.

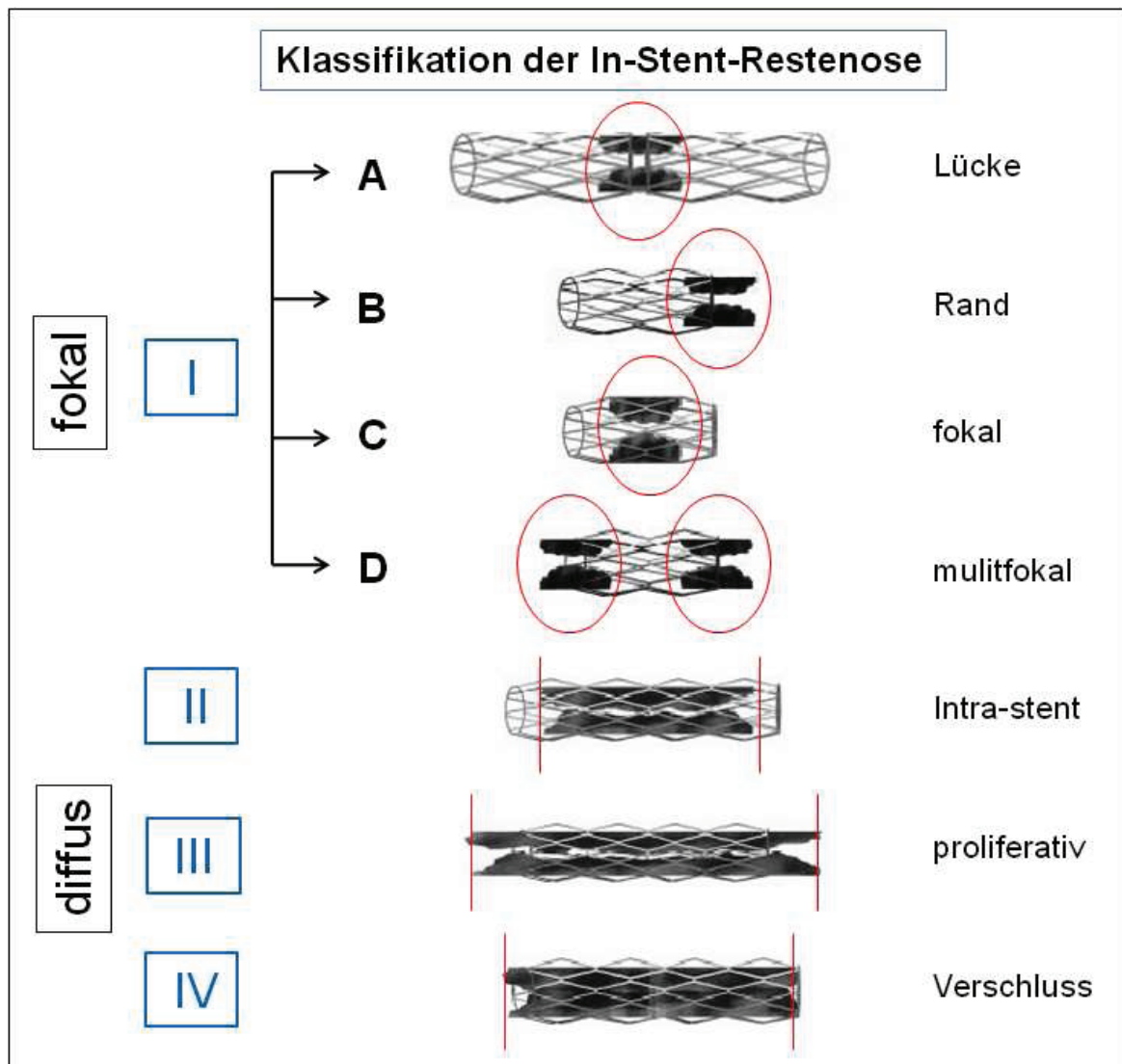


Abb. 5 (modifiziert nach Mehran): Darstellung der Klassifikation der In-Stent Restenose.

1.4.1.4 Therapie der In-Stent Restenose

Da sich etwa 40-50% aller ISR als Stadium IV oder mit einem Gefäßverschluss präsentieren, ist das Risiko eines akuten Myokardinfarktes hoch [18]. Bis zur Entwicklung der DES waren die Therapiemöglichkeiten der ISR limitiert. Zur effektivsten Methode zählten wiederholte Interventionen. Weitere Möglichkeiten lagen in der Brachytherapie, High-Speed-Rotationsatherektomie, koronaren Atherektomie und Laserangioplastie [18,38].

Erst der Einsatz von SES führte durch Hemmung der Neointimaproliferation, zur signifikanten Reduktion der ISR und ist damit eine effektive Therapie der ISR. Allerdings zeigte sich in den letzten Jahren nach DES Verwendung eine Zunahme des Auftretens sehr später Stentthrombosen.

1.4.2 Stentthrombose (ST)

Stentthrombosen äußern sich klinisch als plötzlicher Gefäßverschluss und sind assoziiert mit einem Myokardinfarktrisiko von 90%, während die Letalität einer ST bei bis zu 50% liegt. [19,39].

1.4.2.1 Pathogenese der Stentthrombose

Einige Entstehungsmöglichkeiten der ST gelten als gesichert. Zum Einen folgt als Antwort auf die Stentimplantation eine inflammatorische Reaktion der Gefäßwand durch CD 45 positive Leukozyten und eosinophile Granulozyten, mit der Folge einer verzögerten Gefäßheilung. Diese Reaktionen treten bei DES häufiger und länger auf als bei BMS und erhöhen das Risiko einer ST [27].

Zum Anderen erfolgt eine verzögerte Endothelialisierung der Stentstruts durch die medikamentöse, zytostatische Hemmung des Stent-Drugs. Sowohl Rapamycin als auch andere Stent-Drugs wirken nicht zellspezifisch. Sie hemmen sowohl die Proliferation und Migration der glatten Gefäßmuskelzellen, als auch die der Endothelzellen [25]. Dies verzögert die Endothelialisierung des Stents erheblich [27,40] und erhöht das Risiko einer ST. Desweiteren besitzt Rapamycin eine thrombogene Wirkung durch Induktion des Tissue Faktors (Thrombokinase) auf molekularer Ebene [27]. Dies ist ein Schlüsselfaktor in der Koagulationsinitiation und Thrombusformation [25].

Eine zusätzliche Wirkung auf molekularer Ebene zeigen Rapamycin und andere Stent-Drugs mit der Expression des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors. Dieser spielt eine Rolle in der Fibrinolyse-Regulation [27]. Durch Inaktivierung des zentralen Fibrinolyse-Enzyms Plasmin wird die Thrombogenese getriggert. Endotheldysfunktion zählt ebenfalls zu den Entstehungsmöglichkeiten der ST. Die entzündliche Reaktion auf DES-Polymere kann zur Ausbildung einer funktionsgestörten neuen Intimaschicht führen. Ebenso wird das Bestehen einer Hypersensitivitätsreaktion auf Polymere der medikamentenfreisetzenden Stents diskutiert [25,39,41].

1.4.2.2 Definition der Stentthrombose (ST)

Mit der Definition der ST nach den Kriterien des Academic Research Consortium (ARC) ist erstmals eine einheitliche Definition generiert worden, bei deren Anwendung die Ereignisse sowohl stent- als auch studienübergreifend verglichen werden können [42]. Das Auftreten einer ST wird hierbei nach Zeitpunkt und Wahrscheinlichkeit beschrieben. Die Einteilung der Stentthrombosen bezüglich ihres zeitlichen Auftretens erfolgt in den Kategorien „akut, subakut, früh, spät und sehr spät“. Die Wahrscheinlichkeit einer ST wird durch die Kategorien „definitiv, wahrscheinlich und möglich“ differenziert. In Bezug auf frühe und späte ST konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz zwischen BMS und DES festgestellt werden [19,39,43]. Es gibt keine sicheren Daten für vermehrte sehr späte ST bei DES-Implantation. Ein Restrisiko von 0,4-0,5% pro Jahr bleibt bestehen.

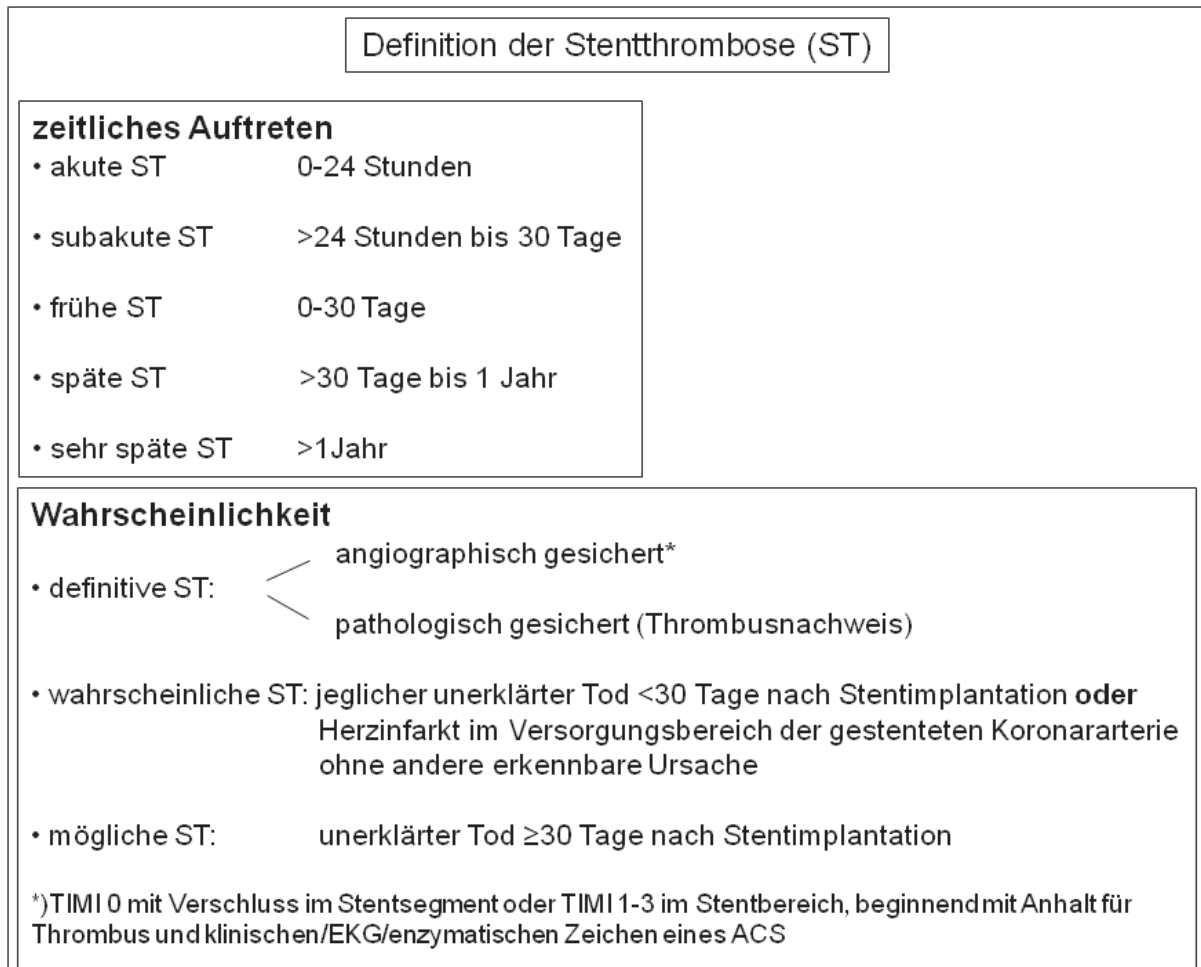


Abb. 6: Darstellung der Definition von Stentthrombosen nach der ARC Klassifikation. ACS= akutes Koronarsyndrom, TIMI=Einteilung des Koronarflusses

1.4.2.3 Risikofaktoren der Stentthrombose [27,44,39]

Risikofaktoren sind klinische oder angiographische Fakten, die die Entwicklung einer Stentthrombose begünstigen. Zu den klinischen patientenabhängigen Risikofaktoren gehören neben einem hohen Alter der Patienten, Erkrankungen wie Diabetes mellitus, akutes Koronarsyndrom, vorangegangener Myokardinfarkt und Niereninsuffizienz.

Zusätzlich zählen eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ein vorzeitiges Absetzen der dualen Thrombozytenaggregationshemmung sowie eine ASS- oder Clopidogrelresistenz zu den patientenabhängigen Risikofaktoren. Angiographische Faktoren wie multiple Läsionen, Mehrgefäßerkrankungen, Gefäßdissektion nach Stentimplantation, Bifurkationsläsion, ostiale Läsionen, persistierender langsamer Blutfluss sowie eine vorangegangene intrakoronare Brachytherapie können eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung einer ST spielen.

Zusätzlich sind kleine Koronargefäße, kleiner Stentdurchmesser, große Stentlänge, multiple Stents, überlappende Stentsegmente und Stentmalapposition zu den angiographischen Risikofaktoren zu zählen.

1.4.2.4 Prävention und Therapie der Stentthrombose (ST)

Zur Prävention der ST zählt die optimierte Durchführung der PTCA und ggf. Nachdilatation mit guter Apposition des Stents an die Gefäßwand. Diese kann z.B. beurteilt werden durch intravaskulären Ultraschall. Die entscheidende Form der ST Prävention ist die duale Hemmung der Thrombozytenaggregation. Sie beruht auf einer lebenslangen Basistherapie mit Acetylsalicylsäure und der zusätzlichen Gabe von Clopidogrel für mindestens sechs Monate. Eine optimale Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach DES Implantation ist bisher noch nicht benannt worden [18]. Es gibt gute Daten, die für eine DAPT mit einer Dauer von 6 Monaten sprechen. Weniger Daten konnten bisher erfasst werden für die Dauer von 12 Monaten. Die Festlegung besagt die Dauer der DAPT von 6 Monaten bei einfacher PCI und Stentimplantation. Komplexe Fälle sollten eine DAPT von 12 Monaten erhalten [45]. Die individuelle Clopidogreleinnahme von 6 Monaten bis zu einem Jahr kann empfohlen werden, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Stentthrombose [44]. Zum aktuellen Zeitpunkt sind nur wenige Daten, die etwas über eine länger als zwölf Monate dauernde DAPT aussagen, verfügbar. Die vorzeitige Unterbrechung der dualen Plättchenhemmung stellt bei den DES den wesentlichsten Prädiktor für eine späte ST dar [43]. Patienten bei denen ein chirurgischer Eingriff vorgesehen ist oder die Compliance fraglich scheint, sollten deshalb keine DES Implantation erhalten [39,43]. Eine Präventionsmöglichkeit der Hypersensitivitätsreaktion auf DES ist die Stentimplantation mit biokompatiblen oder bioabsorbierbaren Polymeren [25]. Die Therapie einer ST besteht in der sofortigen Rekanalisation des thrombosierten Stents durch Ballonangioplastie mit zusätzlicher Gabe eines GlycoproteinIIb/IIIa-Antagonisten zur verbesserten mikrovaskulären Reperfusion [39].

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Nach wie vor ist der Einsatz von SES bei Patienten mit ACS umstritten. Den positiven Aspekten, wie insbesondere der Reduktion einer ISR mit entsprechender Reduktion der Revaskularisationsrate steht das eventuell erhöhte Risiko einer ST entgegen, deren Risikofaktoren z.B. die Patienten-Compliance sowie geplante oder ungeplante notwendige Operationen sind nur schwer abschätzbar in der Akutsituation eines ACS.

Weiterhin ist bei der Akut-PCI das Koronargefäß oft spastisch und kann in seinem Lumen und somit auch der Einsatz der richtigen Stentparameter unterschätzt werden, was wiederum zu einer nicht optimalen Stentapposition führen kann.

Die Arbeit befasst sich mit der Sicherheit und Effizienz des Einsatzes des Cypher™ Stents (SES) im Vergleich zu Bare metal Stents (BMS) in einem nicht-selektierten Patientengut an der Universität Rostock in der Akut-PCI von Patienten mit akutem Myokardinfarkt.

Wir untersuchten:

1. die Sicherheit von SES im Vergleich zu BMS im Hochrisikopatientenkollektiv mit akutem Myokardinfarkt über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren. Als Sicherheitsparameter gelten Tod, Remyokardinfarkt (MI) und Stentthrombose (St).
2. die Effizienz von SES im Vergleich zu BMS in einem Zeitraum von mindestens 5 Jahren nach Stentimplantation. Als Effizienzparameter gilt eine Reintervention am gleichen Gefäß.
3. die Möglichkeit hinsichtlich des Bestehens von Einflussgrößen auf die Ereignisse Tod, erneuter Myokardinfarkt, erneute Revaskularisation sowie Stentthrombose. Die Arbeit trifft Aussagen über diese Einflussgrößen.

2. Methodik und Patienten

2.1.1 zeitlicher Rahmen der Studie

Das vorliegende Patientenkollektiv besteht aus 50 Patienten, welche in den Jahren 2002-2003 mit einem Cypher™ Stent (SES) in der Abteilung für Kardiologie der Universität Rostock bei akutem Myokardinfarkt behandelt wurden. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung einer Vergleichsgruppe von 50 nicht randomisierten Patienten, welche in den Jahren 2001 – 2003 bei akutem Myokardinfarkt mit einem Bare-metal Stent (BMS) therapiert wurden. Ebenfalls mit dem vorliegenden Patientenkollektiv der SES Patienten begann die Studie als prospektive Untersuchung im zeitlichen Rahmen von einem Jahr. Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Abhandlung mit einem Fünf-Jahres-Follow-up. Die Studie erfolgte bis zum 31.03.2008. Die Erfassung anamnestischer und klinischer Daten erfolgte anhand Patientenakten, PTCA-Protokollen und Telefongesprächen. Patienten die nicht telefonisch erreichbar waren, bekamen einen Fragebogen, welcher ausgefüllt zurückgeschickt wurde. Dieser Fragebogen enthielt Informationen bezüglich dem Neuauftreten von Ereignissen wie Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation und Stentthrombosen. Desweiteren wurde auf die individuelle Medikation und deren Nebenwirkungen eingegangen. Der letzte Teil des Fragebogens beinhaltete die Einteilung des subjektiven Wohlbefindens und der Leistungsfähigkeit in NYHA (New York Heart Association) Stadien. Insgesamt waren 17 Patienten weder telefonisch noch per Postweg erreichbar. Das Ereignis Tod erlitten insgesamt zehn Patienten, die restlichen sieben konnten oder wollten nicht kontaktiert werden, so dass die Auswertung der subjektiven Anhaltspunkte nur teilweise erfolgen konnte.

2.1.2 Angioplastieprotokoll

Alle perkutanen Koronarangioplastien wurden in einer interventionellen Standardtechnik durchgeführt. Jeder Patient bekam einen GP2b3a-Rezeptorantagonisten (ReoPro, Aggrastat). Postinterventionell wurden die Patienten mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und Clopidogrel) entlassen. Patienten mit SES Implantation erhielten diese für mindestens sechs Monate, während BMS Patienten über einen Zeitraum von einem Monat mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung behandelt wurden. Eine erfolgreiche Koronarintervention wurde mit einem TIMI 3 Fluss beschrieben.

Die TIMI Klassifikation beschreibt den Koronarfluss und wird in null bis drei Stufen eingeteilt. Stufe null charakterisiert den vollständigen Verschluss eines Gefäßes und keine Perfusion. Die höchste erreichbare Stufe drei beschreibt einen vollständig revaskularisierten Blutfluss durch ein ehemals stenosiertes Gefäß. Sie wurde bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten dokumentiert. Auch war es möglich, Patienten mehrere Stents unterschiedlicher Art bei Bedarf zu implantieren.

Insgesamt wurden sieben verschiedene Bare-metal Stents verwendet und in der Studie beobachtet: Coroflex (Braun, Berlin), Rithron (Biotronik, Berlin), Multi-Link Tetra (Guidant USA), Multi-Link Penta (Guidant Europe NV/SA, Diegem, Belgien), Teneo und Velocity (Cordis Europe NV, Roden, Niederlande). Der in der Studie eingesetzte Drug-eluting Stent war der Cypher Stent (SES, Cordis Europe NV, Roden, The Netherlands).

2.1.3 Follow up und Endpunktdefinition

Typische Parameter für die Sicherheit und Wirksamkeit der interventionellen Kardiologie sind die Ereignisse Tod, Myokardinfarkt und Notwendigkeit einer Revaskularisation. Sie werden oft zusammengefasst als MACE (*engl.* major adverse cardiac events) oder MACCE (einschließlich zerebrovaskulärer Ereignisse) [55]. In dieser Studie wurden Patienten nach postimplantären Ereignissen, welche als MACE und ST zusammengefasst werden können, befragt. Eine Revaskularisation am gleichen Gefäß wurde differenziert in Re-PCI oder Bypassoperation. Die TVR (*engl.* target vessel revascularisation) beschreibt die Häufigkeit einer Revaskularisation des vormals dilatierten Gefäßes mit PCI oder ACB aufgrund einer Restenose. Eine TLR (*engl.* target lesion revascularisation) beschreibt die Häufigkeit einer erneuten PCI des dilatierten Gefäßabschnittes wegen Restenose meist einschließlich von jeweils 5 mm proximal und distal der behandelten Stenose. Die TVF (target vessel failure) liegt vor bei TLR, TVR oder Infarkt, die sich nicht eindeutig einem anderen Gefäß als dem vormals behandelten zuordnen lassen. Das Ereignis des Myokardinfarktes wurde mit der typischen Klinik, den EKG-Zeichen oder eine mehr als 1,5-fach erhöhte CK-MB sowie erhöhtes Troponin charakterisiert. Zu den EKG-Zeichen gehören Erstickungs-T, ST-Hebung, Reduktion der R-Zacke, vergrößerte Q Zacken. Das Auftreten des Ereignisses Tod wurde in kardiale und nicht-kardiale Ursache differenziert.

Die Definition einer Stentthrombose erfolgte nach der Academic Research Consortium (ARC) Klassifikation. Die Follow-up Daten nach 5 Jahren wurden anhand von Telefoninterviews oder Fragebögen sowie den Patientenakten erhoben.

2.1.4 Berechnungen

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS 17.0. Für die statistische Auswertung der Daten vor und nach der Intervention wurde die deskriptive Statistik unter Angabe von Häufigkeiten und Mittelwerten mit Standardabweichungen angewendet.

2.1.4.1 Häufigkeiten

Zu Beginn der Berechnungen erfolgte ein Gruppenvergleich. Der Chi – Quadrat Test dient der Überprüfung, ob sich die beobachteten qualitativen Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterscheiden [46]. Eine Signifikanz $p < 0,05$ entspricht einem Unterschied zwischen den Gruppen.

2.1.4.2 Mittelwerte

Die Mittelwertmerkmale wurden in beiden Gruppen hinsichtlich der Normalverteilung mit dem Kolmogoroff-Smirnoff Test geprüft. Damit wird getestet, ob die meisten Werte um den Mittelwert gruppiert sind. Bei Vorliegen der Normalverteilung wird der T-Test nach Student zum Nachweis der Gruppenvergleichbarkeit herangezogen. Im Falle des nicht Vorliegens einer Normalverteilung wird der Nachweis der Gruppenvergleichbarkeit mit Hilfe des U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt. Dieser ist ein Rangsummentest bei nichtnormalverteilten Grundgesamtheiten zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben. Er wurde in dieser Studie verwendet. Sowohl im T-Test als auch im U-Test beschreibt eine Signifikanz $p < 0,05$ einen Gruppenunterschied.

2.1.4.3 Odds Ratio

Die Odds Ratio ist eine epidemiologische Maßzahl und eignet sich für retrospektiv angelegte Studien. Sie beschreibt die Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und dem Auftreten von Krankheiten.

Berechnet wird sie anhand einer Vier-Felder-Tafel nach der folgenden Formel:

$$\frac{a/a+c}{b/b+d}$$

Es gibt keinen direkten Wert, bei dem ein Zusammenhang definitiv bewiesen wird. Richtwerte bei etwa >3 können einen Zusammenhang darstellen.

2.1.4.4 binäre logistische Regression

Alle gesammelten Daten wurden der bivariaten Korrelationsanalyse unterzogen. Die Korrelation bestimmt die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen. Korrelationswerte ab 0,2 und höher wurden später in die Berechnungen des linearen Regressionskoeffizienten und die multivariate Analyse mit einbezogen. Der lineare Regressionskoeffizient ist ein Maß für den Zusammenhang von Merkmal und Ereignis.

2.1.4.5 multivariate Analyse

Daten der MACE – Ereignisse bei denen eine Korrelation von 0,2 und höher nachgewiesen werden konnte, wurden in die multivariate Analyse mit einbezogen. Anhand der linearen Regression wurde der Regressionskoeffizient berechnet. Er ist ein Maß für den Zusammenhang von Merkmal und Ereignis. Die multivariate Analyse ist geeignet um eventuelle Wechselwirkungen zwischen den einzelnen untersuchten Parametern berechnen zu können. In diesem Fall beschreibt die Analyse den Einfluss eines einzelnen Parameters auf die MACE Ereignisse Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisation und Stentthrombose.

2.1.4.6 Kaplan-Meier-Überlebensanalyse

Die Ereignisse Tod durch kardiale Ursache, Myokardinfarkt, Revaskularisation und Stentthrombose wurden in die Kaplan Meier Überlebensanalyse miteinbezogen und graphisch dargestellt. Die Signifikanzen wurden mittels des Log-Rang-Tests berechnet.

2.2 Patienten

Der Einschluss der SES Gruppe erfolgte prospektiv. Die Einteilung der BMS Patienten erfolgte nicht randomisiert retrospektiv. Das Unterscheidungskriterium war die Art des implantierten Stents. Alle Daten wurden aus den Patientenakten, PTCA Protokollen, Echokardiographieprotokollen sowie Telefongesprächen und Fragebögen ermittelt

2.2.1 Geschlecht

Die Gruppe der SES Patienten setzte sich zu 82% aus männlichen (n=41) und zu 18% aus weiblichen (n=9) Probanden zusammen. Die BMS Gruppe bestand zu 78% aus Männern (n=39), der weibliche Anteil dieser Gruppe betrug 22% (n=11). Die Verteilung des Geschlechts ist in Abb. 7 dargestellt.

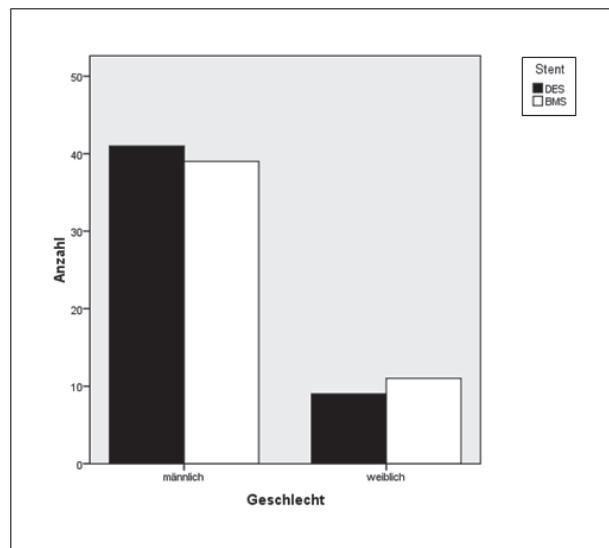


Abb. 7: Darstellung der Verteilung des Geschlechts.

2.2.2 Alter

Die Altersverteilung der Patientenpopulation der SES Gruppe lag im Durchschnitt bei $60,96 \pm 10,54$ Jahren. Es ergab sich ein Altersintervall von 41 bis 78 Jahre. Die BMS Gruppe hatte ein mittleres Alter von $61,35 \pm 9,84$ Jahre. Die Altersspanne betrug in dieser Gruppe 34 bis 78 Jahre.

2.2.3 Interventionsalter

Das Interventionsalter beschreibt den Zeitraum von der Stentimplantation bis zum 31.03.2008. Es wurde in Tagen angegeben. Im Falle des Todes eines Patienten wurde die Zeit bis zum Todestag ermittelt.

Das durchschnittliche Interventionsalter betrug in der SES Gruppe 1985,76 Tage, das entspricht 5,4 Jahre. Das höchste Interventionsalter betrug in dieser Gruppe 2162 Tage (= 5,9 Jahre). Das Ereignis Tod eines Patienten trat 4 Tage nach einer SES Implantation auf. In der BMS Gruppe lag das Durchschnittsalter bei 2379,15 Tagen (= 6,5 Jahre). Das höchste Interventionsalter lag in dieser Gruppe bei 3011 Tagen (=8,2 Jahre). Das erste Ereignis Tod trat in der BMS Gruppe nach 13 Tagen auf.

2.2.4 Risikofaktoren

2.2.4.1 Gewicht

Bei allen Patienten wurden die Größe und das Gewicht bestimmt. Damit konnte der BMI mit folgender Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{Gewicht (in kg)}}{\text{Größe (m}^2\text{)}}$$

In der SES Gruppe lag der Mittelwert der BMI-Messung bei $25,99 \pm 3,91$. Die BMS Gruppe hatte einen Durchschnitts-BMI von $27,82 \pm 3,53$. Beide Gruppen lagen im Durchschnitt über dem BMI für Normalgewichtige. Insgesamt 28 Patienten der SES Gruppe und 27 Patienten der BMS Gruppe waren in den Bereich der Präadipositas einzuordnen. Adipositas Grad 1 wurde von 2 Patienten der SES Gruppe erreicht. Eine sechsfach höhere Prävalenz ($n=12$) zeigte sich in der BMS Vergleichsgruppe. Der Gewichtsgrad Adipositas Grad 2 trat in der BMS Gruppe bei nur einem Patienten auf. Die Prävalenz dieses Gewichtsgrades in der SES Gruppe war 3fach höher als in der Vergleichsgruppe ($n=3$).

Tabelle 1: BMI-Verteilung und Gewichtsklassifikation

BMI [kg/m ²]	Gewichtsklassifikation	SES Gruppe (n=50)	BMS Gruppe (n=50)
<24,9	Normalgewicht	15	8
25,0 – 29,9	Präadipositas	28	27
30,0 – 34,9	Adipositas Grad 1	2	12
35,0 – 39,9	Adipositas Grad 2	3	1
>40	Adipositas Grad 3	0	0

BMI= Body Mass Index

2.2.4.2 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie gilt als eine der wichtigsten Risiken für die Entstehung einer KHK. Im Jahre 1999 teilte die Weltgesundheitsorganisation (WHO= world health organisation) sie in verschiedene Stufen mit unterschiedlichen Therapieansätzen ein. Die Festlegung des Auftretens einer arteriellen Hypertonie erfolgte in dieser Studie nach bestimmten Kriterien. Zu ihnen zählten anamnestische Angaben, gemessene Blutdruckwerte und eine bereits bestehende Medikation. Eine Zuordnung der Häufigkeit der Schweregrade war nicht möglich, da alle Patienten bereits medikamentös behandelt wurden.

Tabelle 2: Darstellung der Blutdruckklassifikation nach WHO

Blutdruckklassifikation [mmHg]	Systolisch	Diastolisch
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
Hoch normal	130 – 139	85 – 89
Hypertonie Stadium 1	140 – 159	90 – 99
Hypertonie Stadium 2	160 – 179	100 – 109
Hypertonie Stadium 3	≥180	≥110
Isolierte systolische Hypertonie	≥140	<90

In der SES – Gruppe trat bei 80% der Patienten (n=40) ein Hypertonus auf. Ähnlich verhielt es sich bei der BMS – Gruppe. Hier litten 76 % an dem Risikofaktor (n=38).

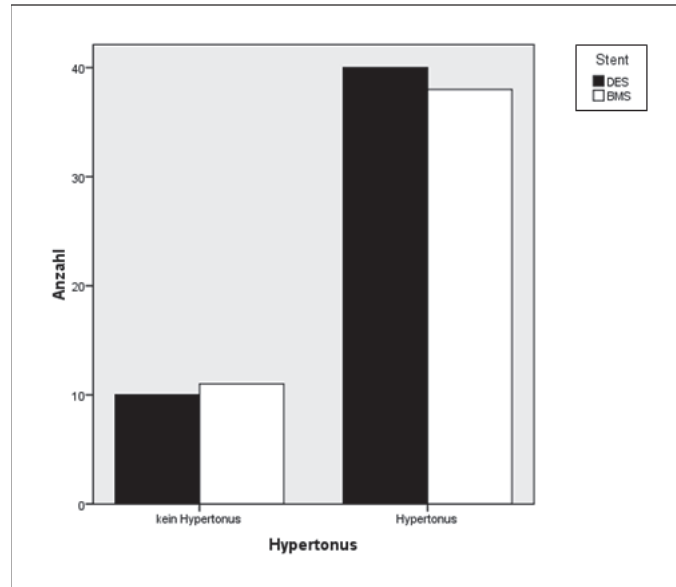


Abb. 8: Darstellung der Verteilung des Risikofaktors Hypertonie.

2.2.4.3 Schlaganfall

Der Schlaganfall als weitere Manifestationsmöglichkeit von Atherosklerose war sowohl bei SES Patienten als auch bei BMS Patienten jeweils zu 2% vertreten (n=1).

2.2.4.4 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Die pAVK ist eine weitere Manifestationsmöglichkeit der Atherosklerose. In der SES Gruppe trat diese Form der Atherosklerose bei 6% (n=3) auf. Die Prävalenz der pAVK in der BMS Gruppe wurde bei 12% (n=6) der Patienten beobachtet.

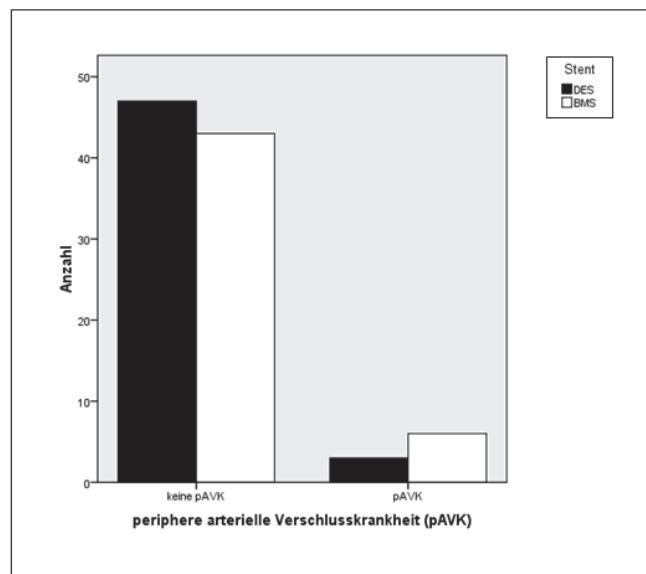


Abb. 9: Darstellung der Verteilung des Risikofaktors der pAVK.

2.2.4.5 Nikotinabusus

Nikotinabusus gilt neben der arteriellen Hypertonie, als einer der wesentlichsten Faktoren für die Entstehung einer Artherosklerose. Unterteilt wurde der Nikotinkonsum in 3 Untergruppen: Nichtraucher, ehemalige Raucher und Raucher. In der SES Gruppe wurden 30% (n=15) Nichtraucher gezählt. In der BMS Gruppe konnten 26% (n=13) als Nichtraucher ermittelt werden. Die Zahl der ehemaligen Raucher war in beiden Gruppen mit jeweils 32% gleich (n=16). Während 28% (n=14) der BMS Patienten chronische Raucher waren, lag die Zahl der Raucher in der SES Gruppe bei 38% (n=19). Im gesamten Patientenkollektiv (n=100) hatten 65 Patienten eine Raucheranamnese. Die SES Gruppe zählte insgesamt 35 Patienten mit Raucheranamnesen, die BMS Gruppe zählte 30 Patienten.

2.2.4.6 Hyperlipoproteinämie (HLP)

Das Vorliegen einer HLP wurde anhand der Medikation mit einem Statin, einem adäquaten Ersatz, einem Gesamtcholesterinwert über 200mg/dl, einem LDL Cholesterinwert von über 130 mg/dl und/oder einem HDL-Cholesterinwert von unter 40 mg/dl bestimmt. In der BMS Gruppe zeigten 80% (n=40), in der SES Gruppe 82% (n= 41) eine HLP.

2.2.4.7 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus wird neben der arteriellen Hypertonie und dem Nikotinkonsum als einer der wichtigsten Faktoren für die Entstehung einer Angiopathie im Sinne einer Arteriosklerose gesehen. Es erfolgte eine Einteilung der Patienten in die Gruppe mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus (IDDM) und nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus (NIDDM). Die Patienten mit NIDDM wurden mit oralen Antidiabetika oder diätetisch therapiert. Zu den oralen Antidiabetika wurden Glucosidasehemmer, Biguanide, Sulfonylharnstoffe sowie Glitazone gezählt. Insgesamt waren 15% (n=15) der Patienten an Diabetes mellitus erkrankt. In der SES Gruppe waren 6 Patienten an Diabetes mellitus erkrankt, wobei 3 von ihnen insulinpflichtig therapiert wurden. Die Anzahl der Diabetiker in der BMS Gruppe betrug neun, wobei ein Drittel insulinpflichtig war.

2.2.5 kardiale Vorerkrankungen

Zu den kardialen Vorerkrankungen wurden in dieser Studie ein vorangegangener Myokardinfarkt oder eine vorangegangene Bypassoperation gezählt.

Patienten mit diesen Ereignissen in der Vergangenheit zählen zu den Hochrisikopatienten. Sie haben ein erhöhtes Risiko für das Neuauftreten eines Infarktes sowie Stentthrombose und Restenose.

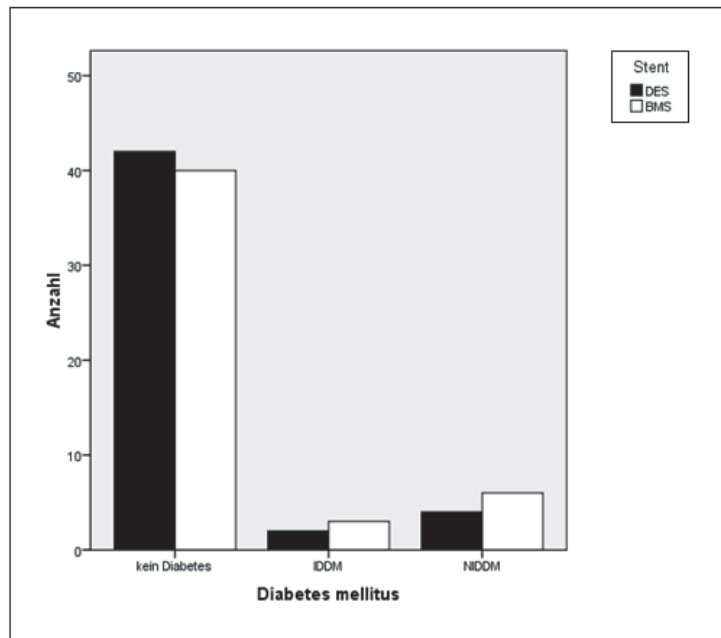


Abb. 10: Darstellung der Verteilung des Risikofaktors Diabetes mellitus.

IDDM=insulinpflichtiger Diabetes mellitus, NIDDM=nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus

2.2.5.1 anamnestischer Myokardinfarkt

Die Anzahl der Patienten mit einem vorangegangenen Myokardinfarkt in der Vergangenheit lag in der SES Gruppe bei 12% (n=6) und 4% (n=2) in der BMS Gruppe.

2.2.5.2 anamnestische Bypass-Operation

Insgesamt gab es jeweils einen Patienten pro Gruppe, der sich mehrere Jahre vor der Akut-PCI einer Bypassoperation unterzog. Eine Bypassoperation als weitere Revaskularisationstherapie nach primärer Stentimplantation erfolgte bei zwei weiteren Patienten in der BMS Gruppe.

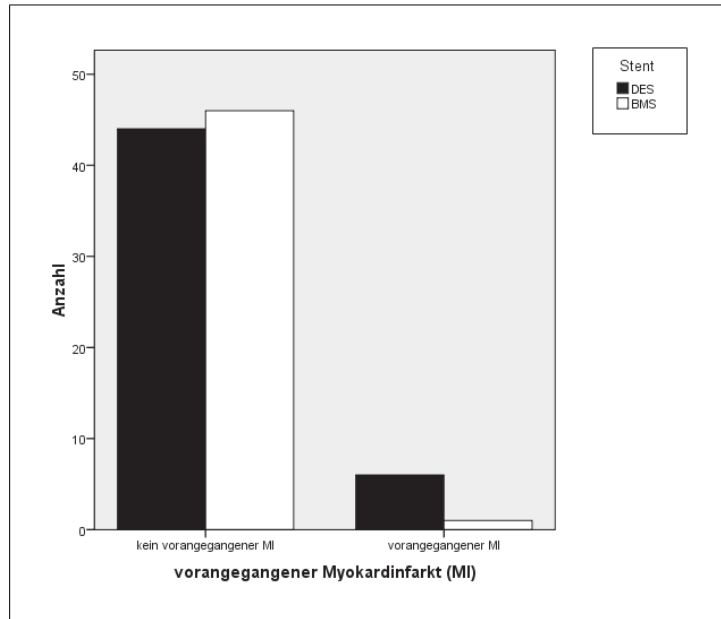


Abb. 11: Darstellung der Verteilung von vorangegangenen Myokardinfarkten.

2.2.6 Grad der Gefäßerkrankung

Die SES Gruppe zeigte in 54% (n=27), die BMS Gruppe in 66% (n=33) eine Eingefäßerkrankung. Das Vorkommen einer Zweigefäßerkrankung lag in der SES Gruppe bei 22% (n=11) und in der BMS Gruppe bei 10% (n=5). Dreigefäßerkrankungen traten in beiden Gruppen jeweils zu 20% auf (n=10).

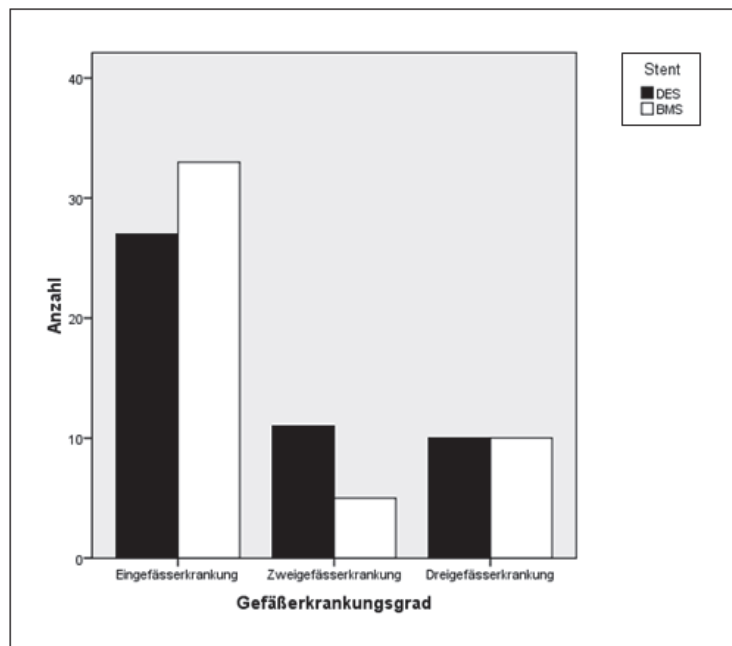


Abb. 12: Darstellung der Verteilung des Risikofaktors Gefäßerkrankungsgrad.

Tabelle 3: Darstellung des Gefäßerkrankungsgrades

Koronarstatus	SES Gruppe (n=50)	BMS Gruppe (n=50)
Eingefäßkrankung	27	33
Zweigefäßkrankung	11	5
Dreigefäßkrankung	10	10

2.2.7 Stentimplantationsdaten

2.2.7.1 Anzahl der implantierten Stents

Eine Implantation von jeweils einem Stent erfolgte in beiden Gruppen gleich häufig (n=30). Eine zweifache Stentimplantation erfolgte bei 28% (n=14) der SES Gruppe und 24% (n=12) der BMS Gruppe. Die Dreifachimplantation erfolgte bei 10% (n=5) der SES Patienten sowie 14% (n=7) der Patienten der BMS Gruppe. Nur ein Patient der SES Gruppe erhielt eine Vierfachimplantation von Cypher-Stents. Insgesamt 13 Patienten der SES Gruppe erhielt zusätzlich zum SES einen BMS.

Tabelle 4: Darstellung der Stentanzahl pro Patient

Stentanzahl	SES Gruppe (n=50)	BMS Gruppe (n=50)
1	30	30
2	14	12
3	5	7
4	1	0

2.2.7.2 Stentgrößen

Einigen Patienten wurden mehrere Stents in ein Gefäß implantiert. Zur verbesserten Standardisierung und Auswertung der Ergebnisse wurden alle Längen der Stents die in ein Gefäß implantiert wurden, addiert. Die Durchschnittslänge der Cypherstents betrug $25,22 \text{ mm} \pm 12,33$. Die Stentlängen verteilten sich von 8 mm bis 57 mm. Bei den verwendeten Cypher Stents zeigten sich Durchmesser von 2,5 mm, 2,75 mm und 3,0 mm. Hier konnte ein Durchmesserwert von $2,95 \text{ mm} \pm 0,12$ errechnet werden. Die Durchschnittslänge der BMS betrug $17,96 \text{ mm} \pm 8,09$. Die Stentlängen verteilten sich von 8 mm bis 47 mm. Bei den verwendeten Stents zeigte sich ein Durchschnittsdurchmesser von $3,30 \pm 0,35 \text{ mm}$. Das Durchmesserintervall lag bei 2,5 mm bis 4 mm.

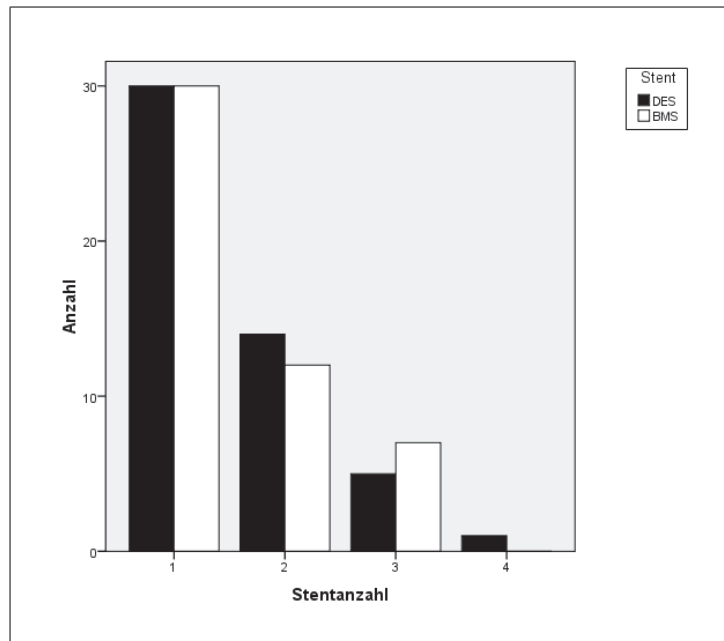


Abb. 13: Darstellung der Verteilung der Stentanzahl.

Tab. 5: Darstellung der Stentgrößen

Stentgröße [mm]	SES Gruppe [n=50]	BMS Gruppe [n=50]
Längenminimum	8	8
Längenmaximum	57	47
Durchmesserminimum	2,5	2,5
Durchmessermaximum	3,0	4
mittlere Länge	25,22±12,33	17,96±8,09
mittlerer Durchmesser	2,95±0,12	3,3±0,35

2.2.8 Infarkttyp

Der abgelaufene Myokardinfarkt wurde unterteilt in den ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI).

In beiden Gruppen erlitten 70% (n=35) einen STEMI. In der BMS Gruppe trat ein NSTEMI zu 30 % auf (n=15). Die Häufigkeit eines NSTEMI in der SES Gruppe lag bei 26% (n=13). Bei 2 Patienten der SES Gruppe konnte keine Eruierung erfolgen.

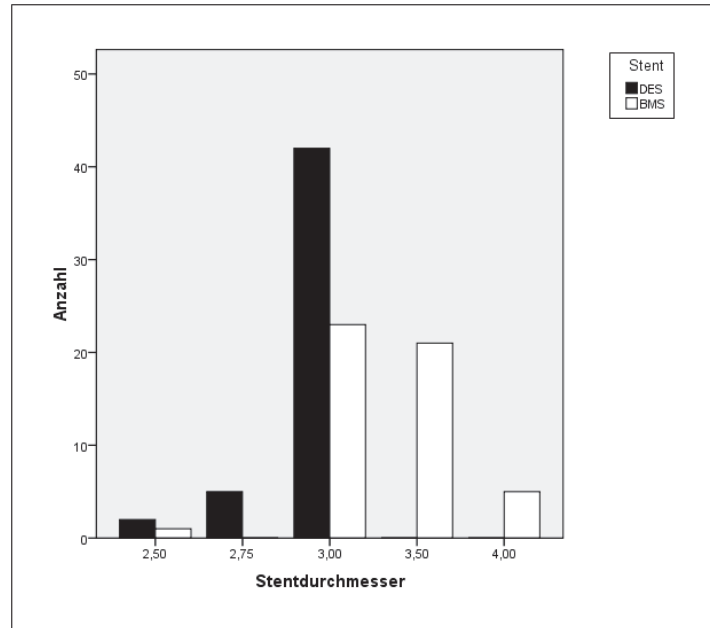


Abb. 14: Darstellung der Verteilung des Stentdurchmessers.

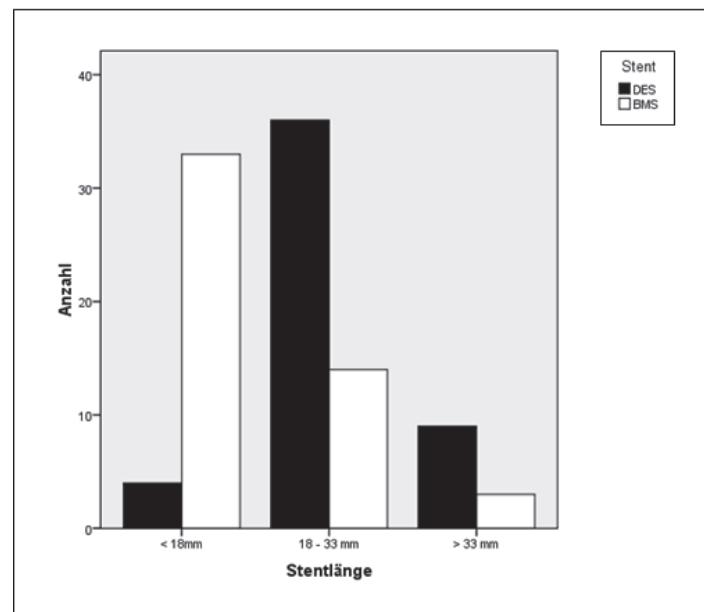


Abb. 15: Darstellung der Verteilung der Stentlänge.

2.2.9 maximale Gesamt-CK und CK-MB Konzentration

Die Konzentration der Gesamt-CK und CK-MB im Blut ist ein Maß für die Stärke der Gewebsschädigung und dient sowohl dem Nachweis eines Infarktes als auch der Verlaufskontrolle. Die Höhe des CK-Anstiegs korreliert mit der Infarktgröße.

Die Gesamt-CK ist die Summe aus vier Isoenzymen, wobei die CK-MB als herzspezifisch gilt. Treten 6-36 Stunden nach einem infarktverdächtigen Ereignis CK-MB Anteile zu 6-20% der Gesamt-CK im Blut auf, ist der Verdacht auf Myokardinfarkt gegeben.

Die Normalwerte der Gesamt-CK liegen in unserer Studie bei Männern $<170\text{U/l}$ und bei Frauen $<145\text{U/l}$. Als Normalwerte der CK-MB wurden bei Männern und Frauen Werte $<24\text{U/l}$ angesehen. In der SES Gruppe zeigte sich ein Mittelwert der maximalen Gesamt-CK von $2334,16\text{U/l} \pm 2993,02$. Die maximale Gesamt-CK Spanne umfasste Werte von 64U/l bis 10971U/l . Der Mittelwert der maximalen CK-MB Konzentration in dieser Gruppe lag bei $190,36\text{U/l} \pm 202,30$ mit einem Höchstwert von 747U/l . Der Mittelwert der Vergleichsgruppe der BMS Patienten zeigte einen Mittelwert der maximalen Gesamt-CK $1918,80\text{U/l} \pm 1846,76$. Das Intervall der maximalen Gesamt-CK umfasste in dieser Gruppe Werte von 55U/l bis 7186U/l . Der Mittelwert der maximalen CK-MB-Konzentration lag bei $159,24\text{U/l} \pm 155,81$ mit einem Höchstwert von 678U/l .

Tabelle 6: Darstellung der maximalen CK-MB Konzentration

Maximale CK-MB [U/l]	SES Gruppe [n=50]	BMS Gruppe [n=50]
Minimum	5	11
Maximum	742	678
Mittelwert \pm SD	$190,36 \pm 202,30$	$159,24 \pm 155,81$

CK-MB= herzspezifische Creatinkinase, U/l= Units pro Liter (internationale Einheit), SD= Standardabweichung

2.2.10 Ejektionsfraktion

Die mittlere Ejektionsfraktion der SES Gruppe lag bei $47,08\% \pm 10,66$. Die BMS Gruppe hatte einen Mittelwert von $53,12\% \pm 14,81$. In der BMS Gruppe lag das Intervall der Ejektionsfraktion zwischen 20% bis 83%. Die SES Gruppe umfasste eine Spanne von 21% bis 65%.

Tabelle 7: Darstellung der Ejektionsfraktion

Ejektionsfraktion [%]	SES Gruppe [n=50]	BMS Gruppe [n=50]
Minimum	21	20
Maximum	65	83
Mittelwert \pm SD	$47,08 \pm 10,66$	$53,12 \pm 14,81$

SD= Standardabweichung

3. Ergebnisse des Langzeit-Follow-ups

Die Daten der verschiedenen Stentgruppen wurden verglichen. Dabei wurde unterschieden zwischen Angaben, die schon vor der Intervention bekannt waren und Angaben, welche sich erst nach der Intervention herauskristallisierten.

3.1 Gruppenvergleich vor der Intervention

Tabelle 8 zeigt die Verteilung der Risikofaktoren innerhalb der beiden Gruppen. Ist eine Signifikanz $p < 0,05$ so besteht ein Gruppenunterschied. Anhand der Signifikanzen ist zu erkennen, dass es nur in dem Fall BMI einen Gruppenunterschied gibt. Die Signifikanz ist gesondert in Abbildung 17 dargestellt. Alle anderen Risikofaktoren sind in den beiden Gruppen vergleichbar. Die Odds Ratio beschreibt den Zusammenhang zwischen Risikofaktor und Auftreten einer Krankheit. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor pAVK und KHK.

Tabelle 8: Auftreten der Risikofaktoren in den verschiedenen Gruppen

Risikofaktor	SES Gruppe [n=50]	BMS Gruppe [n=50]	p	OR	95%KFI
Geschlecht	50	50	0,80	1,28	0,48 – 3,43
männlich	41	39			
weiblich	9	11			
BMI	25,99±3,91	27,82±3,53	0,05	n.b.	n.b.
arterielle Hypertonie	40	38	0,81	0,86	0,32 – 2,26
Diabetes mellitus	6	9	0,70	1,60	0,51 – 4,83
NIDDM	3	6			
IDDM	3	3			
Hyperlipoproteinämie	41	40	1,00	0,97	0,35 – 2,71
Nikotinkonsum			0,83	0,98	0,41 – 2,41
Nichtraucher	15	13			
ehemalige Raucher	16	16			
Raucher	19	14			
pAVK	3	6	0,32	2,19	0,51 – 9,28
Schlaganfall	1	1	1,00	1,02	0,06 – 16,79

p=Signifikanz (rot dargestellt), OR=Odds Ratio, KFI=Konfidenzintervall, BMI=Body mass index, n.b.=nicht berechnet, NIDDM=nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus, IDDM=insulinpflichtiger Diabetes mellitus, pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit

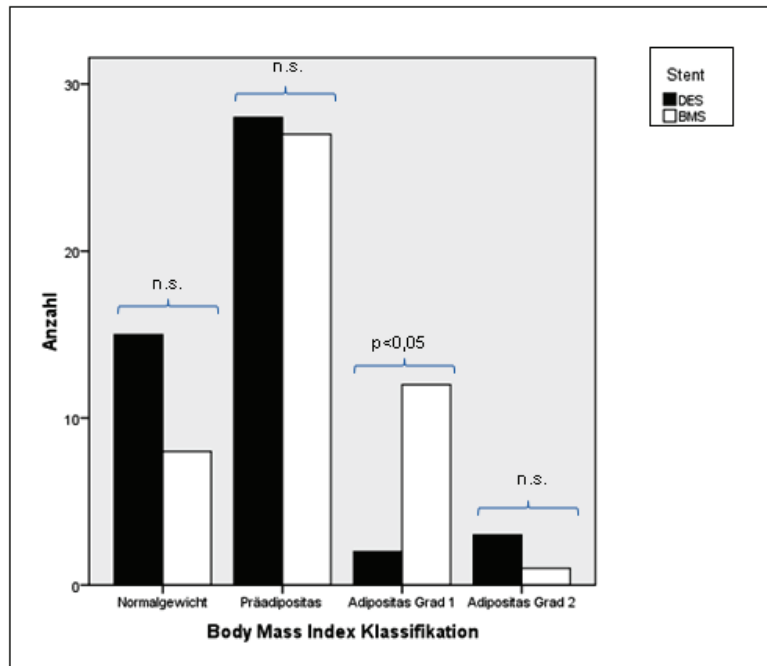


Abb. 16: Darstellung der Signifikanz der Body Mass Index Klassifikation.
n.s.=nicht signifikant, p=Signifikanz

In Tabelle 9 sind die Implantationsdaten im Gruppenvergleich dargestellt. Signifikanzen $p < 0,05$ wurden rot gekennzeichnet. Im Gruppenvergleich zeigen sich Unterschiede zwischen den Gruppen sowohl in der Stentlänge als auch im Stentdurchmesser. Sie sind dargestellt in Abbildung 18. Die anderen Implantationsdaten sind vergleichbar.

Tabelle 9: Darstellung der Implantationsdaten im Gruppenvergleich

Merkmal	SES Gruppe [n=50]	BMS Gruppe [n=50]	p
Stentanzahl			0,69
einfache Stentimplantation	30	30	
zweifache Stentimplantation	14	12	
dreifache Stentimplantation	5	7	
vierfache Stentimplantation	1	0	
Koronarstatus			0,24
Eingefäßerkrankung	27	33	
Zweigefäßerkrankung	11	5	
Dreigefäßerkrankung	10	10	
Stentdurchmesser (mm)	2,95±0,12	3,3±0,35	<0,05
Stentlänge (mm)	25,22±12,33	17,96±8,09	<0,05
Ejektionsfraktion im Echo	47,08±10,67	53,12±14,81	0,09

p= Signifikanz (rot dargestellt)

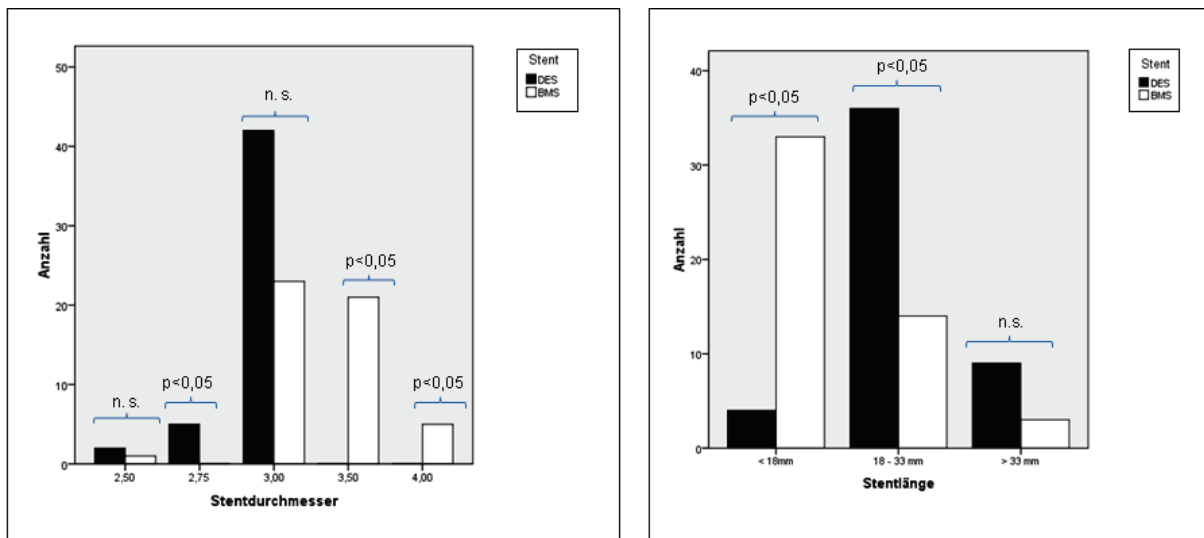


Abb. 17: Darstellung der Signifikanzen bei Stentdurchmesser-und länge. p=Signifikanz, s=nicht signifikant

In der folgenden Tabelle 10 wurden allgemeine Patientendaten innerhalb der Gruppen miteinander verglichen. Es zeigt sich in keinem Fall eine auffällige Signifikanz p. Die Gruppen sind vergleichbar.

Tabelle 10: Darstellung von allgemeinen Patientenangaben der verschiedenen Gruppen

Merkmal	SES Gruppe [n=50]	BMS Gruppe [n=50]	p	OR	95%KFI
Alter	60,96± 10,54	61,35± 9,84	0,82	n.b.	n.b.
Größe	173,30± 7,30	171,48± 8,40	0,33	n.b.	n.b.
Gewicht	77,96± 11,34	81,79± 12,80	0,06	n.b.	n.b.
Kardiale Vorerkrankungen	6	2	0,11	0,16	0,01 – 1,378
Z.n. MI	1	1	0,75	1,00	0,061 – 16,44
Z.n. Bypass	35	35	0,82	0,86	0,36 – 2,08
STEMI	13	15	0,82	1,15	0,49 – 2,77
NSTEMI	190,36±	159,24±	0,95	n.b.	n.b.
maximale CK-MB Konzentration					

p=Signifikanz, OR=Odds Ratio, KFI=Konfidenzintervall, Z.n.=Zustand nach, STEMI=ST-Hebungsinfarkt, NSTEMI=Nicht-ST-Hebungsinfarkt, CK-MB=herzspezifische Kreatinkinase, n.b.=nicht berechnet, MI=Myokardinfarkt.

3.2 Gruppenvergleich nach der Intervention

3.2.1 Medikation nach Stentimplantation

In der folgenden Tabelle 11 wird auf die Medikation der Patienten der unterschiedlichen Gruppen eingegangen.

Bis auf die Dauer der Clopidogrelgabe zeigen sich keine auffälligen Signifikanzen. Die Signifikanz der Clopidogreleinnahme ist in Abbildung 19 graphisch dargestellt.

Tabelle 11: Darstellung der Medikation nach Stentimplantation

Medikament	SES Gruppe	BMS Gruppe	p	OR	95%KFI
ASS	43 (86%)	43 (86%)	0,49	0,5	0,12 – 2,13
Blutungskomplikation durch ASS	5 (10%)	4 (8%)	1,00	1,5	0,106 – 21,312
β-Blocker	44 (88%)	41 (82%)	0,74	0,75	0,19 – 2,97
ACE Hemmer	42 (84%)	33 (66%)	0,11	0,393	0,13 – 1,16
Kalziumantagonist	3 (6%)	7 (14%)	0,19	2,692	0,65 – 11,13
Statin	39 (78%)	39 (78%)	0,79	1,286	0,44 – 3,80
Clopidogrel	47 (94%)	41 (82%)	<0,05	n.b.	n.b.

p= Signifikanz, OR=Odds Ratio, KFI=Konfidenzintervall, ASS=Acetylsalicylsäure, ACE Hemmer=Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, n.b.=nicht berechnet, Auffällige Werte sind rot dargestellt

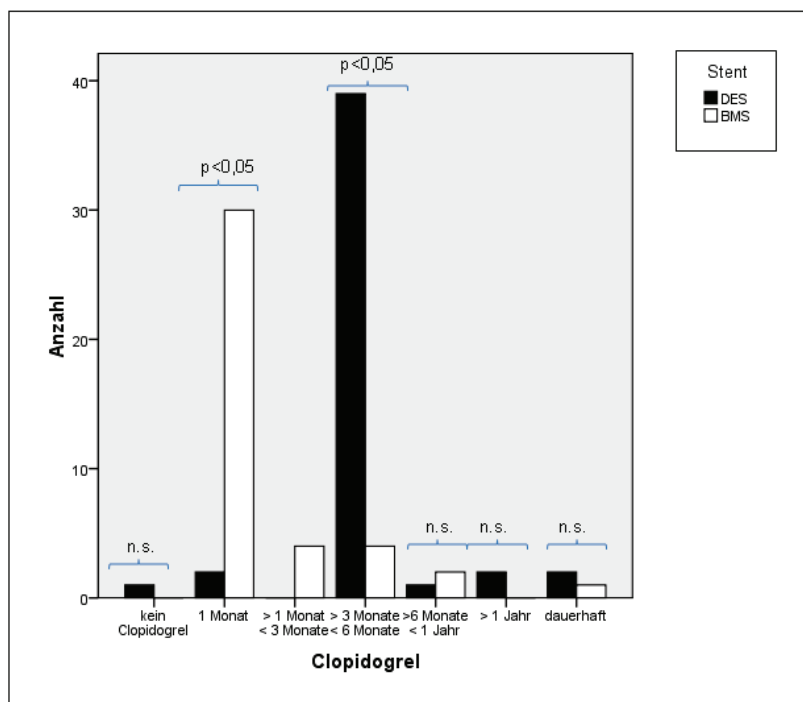


Abb. 18: Darstellung der Häufigkeit der Clopidogreleinnahme in den verschiedenen Gruppen.

n.s.=nicht signifikant, p=Signifikanz

3.2.2 subjektives Wohlbefinden der Patienten

Das subjektive Wohlbefinden der Patienten nach Stentimplantation im 5 Jahres Follow-up erfolgte anhand einer Benotung von eins bis sechs. Die Noten 1 und 2 beschreiben ein sehr gutes und gutes Wohlbefinden und wurden in der SES Gruppe zu 32% (n=16) genannt, während es in der BMS Gruppe 18% (n=9) waren.

Ein befriedigendes oder ausreichendes Wohlbefinden geben die Noten 3 und 4 an. In der SES Gruppe wurden sie mit einer Häufigkeit von 43% (n=24), in der BMS Gruppe zu 38% (n=20) genannt. Die Note 5 beschreibt ein ungenügendes Wohlbefinden. In der SES Gruppe nannten 10% (n=5), in der BMS Gruppe nannten 18% (n=9) diesen Zustand. Die Note sechs wurde nie genannt. Insgesamt konnte bei 19 Patienten keine subjektive Eruiierung erfolgen. In der BMS Gruppe waren es fünf Patienten die vor der Erhebung gestorben waren. Keine Antwort auf Briefe erfolgte bei acht Patienten dieser Gruppe. Patienten bei denen keine subjektive Angabe gegeben werden konnte, waren mit einer Häufigkeit von sechs in der SES Gruppe vertreten. Davon waren drei vor Studienbeginn gestorben. Die restlichen vier konnten nicht kontaktiert werden.

Tabelle 12: Darstellung der Häufigkeiten des Wohlbefindens

Wohlbefindenskala	SES Gruppe	BMS Gruppe
1	8	5
2	8	4
3	16	8
4	6	11
5	5	9

1=sehr gutes Wohlbefinden, 2=gutes Wohlbefinden, 3=befriedigendes Wohlbefinden, 4=ausreichendes Wohlbefinden, 5=mäßiges Wohlbefinden, Die Note 6 wurde nie genannt.

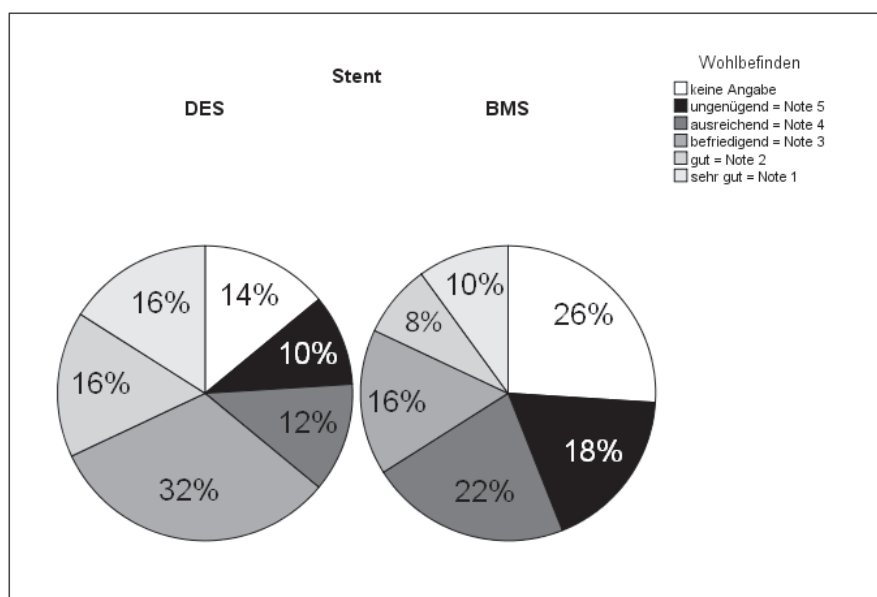


Abb. 19: Darstellung der Verteilung des subjektiven Wohlbefindens.

3.2.3 Leistungsfähigkeit der Patienten nach Intervention

Gleichzeitig wurde die Leistungsfähigkeit der Patienten anhand der NYHA–Stadien (New York Heart Association) festgelegt. Ein NYHA Stadium I beschreibt eine Leistungsfähigkeit ohne Beschwerden. In der SES Gruppe gaben 64% (n=32) diesen Wert an. Die BMS Gruppe nannte diesen Wert zu 44% (n=22). Ein NYHA Stadium von II beschreibt Beschwerden bei starker körperlicher Belastung. Er wurde zu 10% (n=5) in der SES Gruppe und zu 16% (n=5) in der BMS Gruppe angegeben. NYHA Stadium III wurde bei 12% (n=6) der SES Patienten und bei 14% (n=7) der BMS Patienten angegeben. Es beschreibt Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung. Das NYHA Stadium 4 wurde von keinem Patienten angegeben.

Tabelle 13: Darstellung der Verteilung der NYHA Stadien

NYHA Stadium	SES Gruppe	BMS Gruppe
I	32	22
II	5	5
III	6	7
IV	0	0

NYHA= New York Heart Association, I=keine Beschwerden bei Belastung, II=Beschwerden bei starker körperlicher Belastung, III=Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, IV=Beschwerden in Ruhe

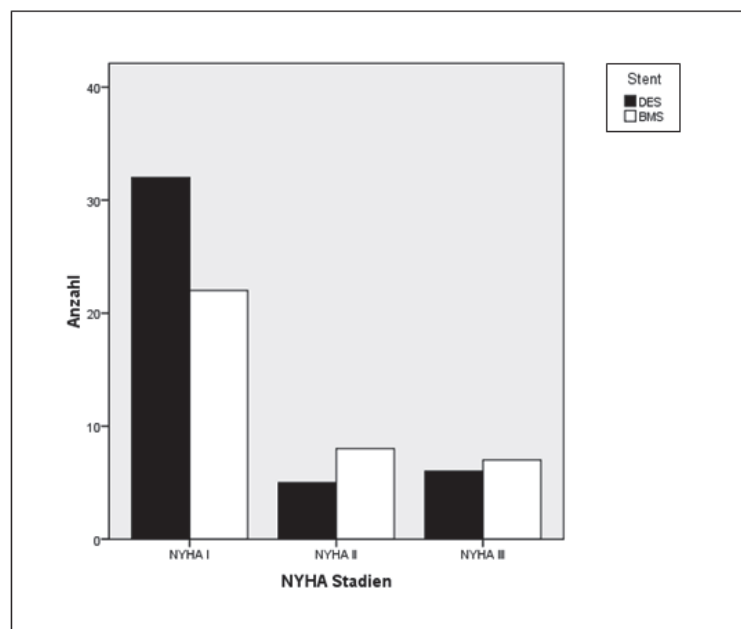


Abb. 20: Darstellung Verteilung der Leistungsfähigkeit anhand der NYHA Klassifikation. NYHA Stadium IV wurde nie angegeben.

3.2.4 Häufigkeiten der Ereignisse nach Stentimplantation

Tabelle 14 zeigt die Häufigkeiten der Ereignisse Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation und Stentthrombose im Gruppenvergleich. Hinsichtlich der Todes- und Remyokardinfarktrate besteht keine Signifikanz zwischen den Gruppen. In beiden Gruppen betrug die Re-Myokardinfarktrate 8%. Das Ereignis Tod aufgrund kardialer Ursache trat in der BMS Gruppe mit einer Häufigkeit von 3% auf, während die SES Gruppe eine Häufigkeit von 2% zeigte ($p=0,54$).

Es besteht jedoch eine statistische Signifikanz bezüglich der TVR. In der SES Gruppe zeigt sich mit 4% eine signifikant seltenere TVR als in der BMS Gruppe mit 20% ($p<0,01$). Das Risiko einer erneuten Revaskularisation war bei Patienten mit BMS Implantation 6,6fach erhöht im Vergleich zu SES Patienten. Während in der SES Gruppe zwei Re-PTCAs durchgeführt werden mussten, wurden in der BMS Gruppe acht Re-PTCAs sowie zwei Bypassoperationen durchgeführt. Ein weiterer Unterschied zeigt sich hinsichtlich der TVF. In der BMS Gruppe traten mehr als doppelt so viele Gesamtereignisse mit 34% zur Vergleichsgruppe mit 16% auf ($p=0,03$). Diese Signifikanz ist hauptsächlich der erhöhten TVR-Rate der BMS Gruppe zuzuschreiben.

Tabelle 14: Darstellung der Häufigkeiten von Ereignissen.

Ereignis	SES Gruppe [n=50]	BMS Gruppe [n=50]	Signifikanz	OR	95%KFI
Tod	4	6	0,54	1,7	0,45 – 6,50
kardiale Ursache	1	3			
nichtkardiale Ursache	3	3			
Myokardinfarkt	4	4	1,00	1,1	0,26 – 4,73
TVR	2	10	<0,01	6,6	1,36 – 32,19
Re-PTCA	2	8			
Bypass-OP	0	2			
Stentthrombose	1	0	0,51	0,9	0,94 – 1,02
akut/spät	0	0			
sehr spät	1	0			
TVF	3	10	0,03	4,2	1,07 – 16,53
MACE	8	17	0,03	2,8	1,09 – 7,62

p=Signifikanz (rot dargestellt), OR=Odds Ratio, KFI=Konfidenzintervall, TVR=target vessel revascularisation, Re-PTCA=erneute perkutane Koronarangioplastie, Bypass-OP=Bypassoperation, TVF=target vessel failure

3.2.4.1 Betrachtung des Ereignisses Stentthrombose

Im gesamten Patientenkollektiv erlitt ein Patient eine sehr späte Stentthrombose. Dieser Patient war in die SES Gruppe einzuordnen. Er war zum Zeitpunkt der Befragung 69 Jahre alt. Das Risikoprofil des Patienten ist als hoch einzustufen. Zu den vorhandenen klinischen Risikofaktoren gehören Diabetes mellitus, welcher mit Tabletten geführt wird, eine Raucheranamnese von mehreren Jahrzehnten sowie eine Präadipositas. Der Patient erlitt, bei bekannter koronarer Zwei-Gefäßerkrankung, einen ST-Hebungsinfarkt mit einer maximalen CK Konzentration von 2730, die Ejektionsfraktion betrug 52%. Es erfolgte eine zweifache Stentimplantation mit dem Cypherstent, wobei der Durchmesser eine Größe von drei Millimetern hatte. Die Gesamtlänge des Stents betrug 46mm. Diese Eigenschaften zeigen, dass der Patient als Hochrisikopatient einzuordnen ist.

3.2.5 Betrachtung der Todesfälle

Insgesamt verstarben zehn Patienten während der Studie. In der SES Gruppe war es ein Todesfall aufgrund kardialer Ursache, in der BMS Gruppe gab es diesen Fall dreimal. Zu den kardialen Todesursachen zählten Linksherzinsuffizienz sowie ventrikuläre Tachykardie. Die Häufigkeiten der Todesfälle nicht kardialer Ursachen lagen in beiden Gruppen bei drei Fällen. Die Ursachen hierfür lagen in Karzinomen, einem Suizid sowie einem Apoplex. Neun der zehn verstorbenen Patienten waren männlich. Das Alter des SES Patienten der an kardialer Ursache verstarb lag bei 66,1 Jahren. Das Durchschnittsalter der kardial Verstorbenen der BMS Gruppe lag bei 76,7 Jahren. Von den verstorbenen Patienten kardialer Ursache hatten drei von vier eine Dreigefäßerkrankung und gehörten damit in die Hochrisikogruppe. Entsprechend dem Hauptanteil des Patientenkollektivs hatten acht von zehn Patienten einen Hypertonus und sieben Patienten eine Hyperlipoproteinämie. Nur zwei Patienten litten an Diabetes mellitus und pAVK. Ein verstorbener Patient war ein ehemaliger Schlaganfallpatient. In die Gruppe der Präadipositas gehörten sechs Patienten. Adipositas Grad 1 und Grad 2 waren bei jeweils einem Patienten als weiterer Risikofaktor vertreten.

In Tabelle 15 sind zur besseren Übersicht Daten der kardiopulmonalen Risikofaktoren dargestellt.

Tabelle 15: Darstellung der beeinflussbaren Risikofaktoren der Todesfälle

Patient	Hypertonus	DM	HLP	pAVK	Stroke	BMI
1	X	-	X	-	-	Adipositas 2
2	X	-	X	-	-	Präadipositas
3	X	-	-	-	-	Präadipositas
4	X	-	X	-	-	Präadipositas
5	X	-	X	-	-	Präadipositas
6	X	X	-	-	-	Präadipositas
7	-	X	X	X	X	Präadipositas
8	-	-	X	-	-	Adipositas 1
9	X	-	X	-	-	Adipositas 1
10	X	-	-	-	-	Keine Angabe

HLP=Hyperlipoproteinämie, pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit, BMI=Body Mass Index

Tabelle 16: Darstellung der Daten der interventionellen Versorgung

Patient	Koronarstatus	Ejektionsfraktion [%]	1. Gefäß	Stentanzahl
1	Eingefäßerkrankung	n.b.	RIVA	1
2	Eingefäßerkrankung	46	RPLS	1
3	Eingefäßerkrankung	37	RIVA	1
4	Dreigefäßerkrankung	39	RIVA	2
5	Eingefäßerkrankung	67	RCA	2
6	Eingefäßerkrankung	28	RIVA	2
7	Dreigefäßerkrankung	42	RCA	1
8	Dreigefäßerkrankung	83	RCA	1
9	Eingefäßerkrankung	45	RCA	2
10	Eingefäßerkrankung	20	RIVA	1

RIVA=Ramus interventricularis anterior, RCA=rechte Koronararterie, RPLS=Ramus posterolateralis sinister

Die Tabellen 16 und 17 zeigen die Daten der interventionellen Versorgung der verstorbenen Patienten sowie Angaben zur Todesursache und –zeitpunkt.

Tabelle 17: Darstellung der Angaben zum Tod

Patient	Alter [a]	Tage nach Intervention	Todesursache
1	73,8	2082	Karzinom
2	76,7	2018	Karzinom
3	60,5	1865	Suizid
4	66,1	4	Ventrikuläre Tachycardie
5	80,1	2286	Linksherzinsuffizienz
6	64,9	27	Apoplex
7	79,5	2621	Linksherzinsuffizienz
8	58,2	2417	Karzinom
9	77,1	2369	Karzinom
10	69,7	13	Linksherzinsuffizienz

a=Angabe des Alters in Jahren

3.3 binäre logistische Regression

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beschreibt die Stärke des Zusammenhangs von zwei Merkmalen. Korrelationswerte ab 0,2 werden dargestellt. Zur verbesserten Übersicht werden hier nur Korrelationswerte bezüglich der Ereignisse Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation und Stentthrombose angezeigt.

Tabelle 18: Darstellung der Korrelationswerte nach Pearson für das Ereignis Tod

Korrelationsmerkmal	Korrelationskoeffizient nach Pearson
Interventionsalter	0,35
BMI	0,22

BMI= Body Mass Index

Tabelle 18 zeigt die Korrelationswerte nach Pearson für das Ereignis Tod. Interventionsalter und BMI zeigen Korrelationen ab 0,22.

In Tabelle 19 sind die Korrelationswerte nach Pearson für das Ereignis Myokardinfarkt dargestellt. Eine Korrelation bezüglich des Auftretens eines Re-Myokardinfarktes fand sich für die Merkmale erneute Revaskularisation, Wohlbefinden, NYHA-Stadien, Schlaganfall und Stentanzahl.

Tabelle 20 zeigt die Korrelationswerte für das Ereignis Stentthrombose. Alter, Stentlänge, Stentanzahl und Revaskularisation zeigen eine Korrelation ab 0,20.

Tabelle 19: Darstellung der Korrelationswerte nach Pearson für das Ereignis Myokardinfarkt

Korrelationsmerkmal	Korrelationskoeffizient nach Pearson
Revaskularisation	0,23
Wohlbefinden	0,35
NYHA	0,27
Stentanzahl	0,24
Schlaganfall	0,22

MI= Myokardinfarkt. NYHA=New York Heart Association Stadien der Leistungsfähigkeit.

Tabelle 21 zeigt die Korrelationskoeffizienten nach Pearson für das Ereignis Revaskularisation. Es bestehen Korrelationswerte ab 0,22 bei dem Grad der Gefäßerkrankung, Wohlbefinden, Myokardinfarkt, Stentthrombose, BMI und Stentanzahl.

Tabelle 20: Darstellung der Korrelationswerte nach Pearson für das Ereignis Stentthrombose

Korrelationsmerkmal	Korrelationskoeffizient nach Pearson
Alter	0,20
Stentlänge	0,33
Stentanzahl	0,28
Revaskularisation	0,26

ST= Stentthrombose

Tabelle 21: Darstellung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson für das Ereignis Revaskularisation

Korrelationsmerkmal	Korrelationskoeffizient nach Pearson
Wohlbefinden	0,24
Koronarstatus	0,22
Myokardinfarkt	0,23
Stentthrombose	0,26
Body mass index	0,23
Stentanzahl	0,30

3.4 multivariate Analyse

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse für Ereignisse und ihren Korrelationswerten ergaben Regressionskoeffizienten, die ein Maß für den Zusammenhang zweier Merkmale darstellen. Sie sind in Tabelle 22 dargestellt. Für das Ereignis Tod erbrachte die multivariate Analyse keine Beziehung.

3.5 Subgruppenanalyse der Patienten mit Diabetes mellitus

In dieser Subgruppenanalyse wurden die Häufigkeiten der Ereignisse Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose und Revaskularisation bei Patienten mit Diabetes mellitus berechnet. Eine Differenzierung hinsichtlich der Stentart wurde aufgrund der niedrigen Patientenanzahl nicht vorgenommen.

Es zeigten sich keine nennenswerten Korrelationen, so dass keine Regressionsanalyse durchgeführt werden konnte.

Tabelle 22: Darstellung der Regressionskoeffizienten der Ereignisse nach der multivariaten Analyse

Ereignis	Merkmal	Regressionskoeffizient
Myokardinfarkt	Stentanzahl	+ 0,55
Revaskularisation	Myokardinfarkt	+ 0,24
	BMI	+ 0,22
	Koronarstatus	+ 0,30
Stentthrombose	Alter	+ 0,44

BMI= Body Mass Index, Das Ereignis Tod erbrachte kein Ergebnis in der multivariaten Analyse.

Tabelle 23: Darstellung der Subgruppenanalyse der Patienten mit Diabetes mellitus

Ereignis	Signifikanz	OR	95%KFI
Tod	0,31	1,33	0,89 - 1,99
Myokardinfarkt	0,43	0,83	0,58 - 1,19
Stentthrombose	0,43	0,83	0,58 - 1,19
Revaskularisation	0,69	0,71	0,04 - 14,35

OR=Odds Ratio, KFI=Konfidenzintervall

3.6. Überlebensanalyse nach Kaplan Meier

In der Überlebensanalyse nach Kaplan Meier wurden die Ereignisse kardialer Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose und Revaskularisation zwischen den Gruppen verglichen und graphisch dargestellt.

Ereignisse Tod durch kardiale Ursache, Myokardinfarkt, Revaskularisation und ST

In Abbildung 21 wird das Ereignis Tod durch kardiale Ursache nach der Kaplan Meier Überlebensanalyse dargestellt. In der SES Gruppe lag die Häufigkeit des Ereignisses bei eins, in der BMS Gruppe bei drei. Aufgrund des längeren Beobachtungszeitraumes der Patienten mit BMS Implantation ist das Interventionsalter dieser Gruppe länger dargestellt als in der Vergleichsgruppe. Im Log-Rang-Test zeigt sich keine statistische Signifikanz ($p=0,955$).

In Abbildung 22 wird das Ereignis Myokardinfarkt nach der Kaplan Meier Überlebensanalyse dargestellt. In beiden Gruppen trat dieses Ereignis mit einer Häufigkeit von vier auf.

In Abbildung 23 wird das Ereignis Revaskularisation nach der Kaplan Meier Überlebensanalyse dargestellt.

Während in der SES Gruppe die Revaskularisationsrate 4% betrug, zeigte sie sich in der BMS Gruppe mit einer Häufigkeit von 20%. Im Log-Rang-Test zeigt sich eine statistische Signifikanz ($p=0,001$). Im Log-Rang-Test zeigt sich eine statistische Signifikanz ($p<0,001$), welche ebenfalls mit dem unterschiedlichem Beobachtungszeitraum erklärbar ist.

Da es nur ein Ereignis einer Stentthrombose gab, konnte keine Statistik berechnet werden, da alle Fälle zensiert waren. Es war nicht möglich ein Diagramm für die Stentthrombose zu erstellen.

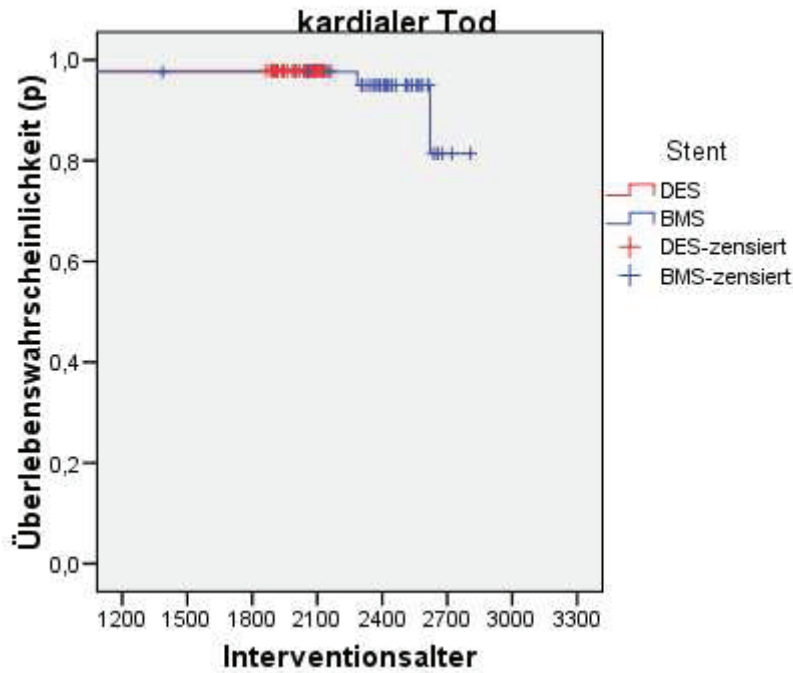


Abb. 21: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit bezüglich des Ereignisses Tod.
Zensiert=unechtes Ereignis (z.B. nichtkardialer Tod)

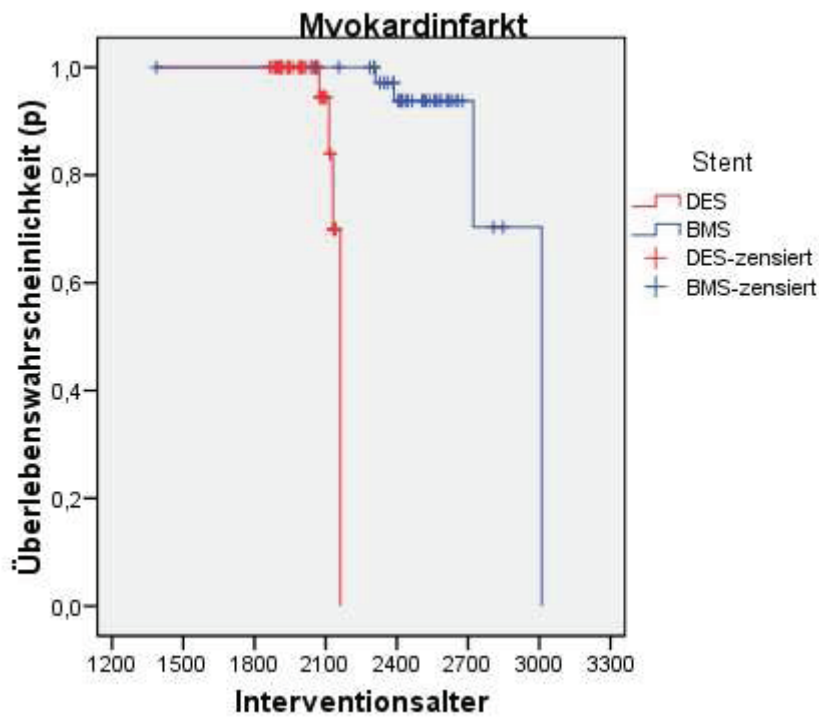


Abb. 22: Darstellung der Kaplan Meier Überlebensanalyse des Ereignisses Myokardinfarkt.
Zensiert=unechtes Ereignis (kein Myokardinfarkt)

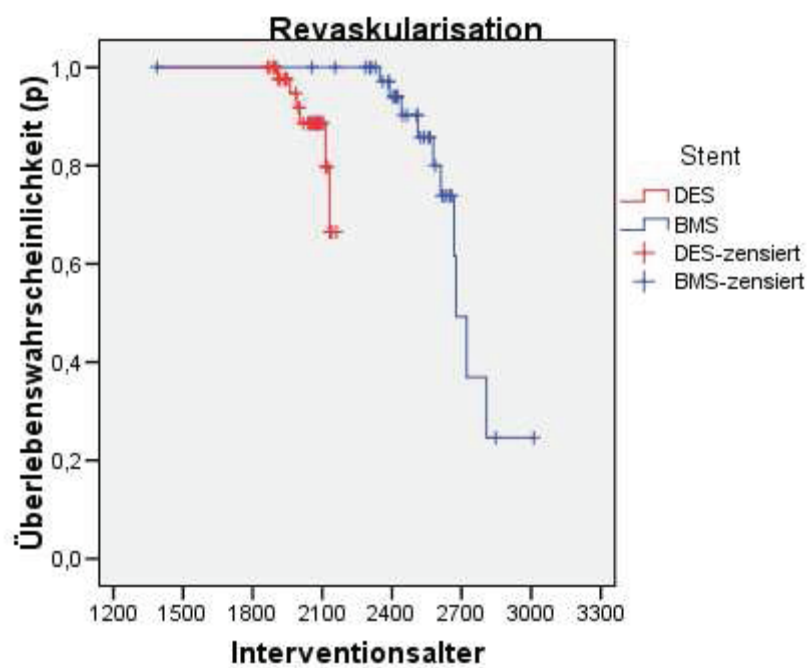


Abb. 23: Darstellung der Kaplan Meier Überlebensanalyse des Ereignisses Revaskularisation.
Zensiert=unechtes Ereignis (z.B. keine Revaskularisation)

4. Diskussion

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Die Herzinfarktmortalität in Deutschland ist in den letzten Jahren stetig gesunken. Dies ist neben den konservativen und operativen Therapiemethoden der KHK nicht zuletzt der interventionellen Kardiologie zu verdanken. Mit der Entwicklung der Stentimplantation eröffnete sich eine kurative Therapiemöglichkeit ohne operativen Eingriff. Als Achillesferse der Stentimplantation galt lange Zeit die Entwicklung der In-Stent Restenose mit erhöhten Revaskularisationsraten und erneut notwendigen Eingriffen. Durch die Entwicklung der Drug-eluting Stents (DES) sank die In-Stent Restenoserate auf unter 10% und führte damit zu verbessertem klinischen Outcome. Durch die vielfältige Wirkung von Sirolimus kommt es jedoch u.a. zu verzögerter Heilung der Gefäße und damit verbunden Komplikationen. In den letzten Jahren wurden Ereignisse von sehr späten Stentthrombosen in Assoziation mit der SES Implantation gebracht. Aus diesen Gründen sind Aussagen über die Langzeitentwicklung nach einer SES- bzw. BMS- Implantation wichtig, da sich Erkenntnisse über die Mortalitäts-, Myokardinfarkts-, Revaskularisations- und Stentthromboserate gewinnen lassen. Unsere Studie, mit jeweils 50 zugrunde gelegten Patienten pro Stentart, machte einen entscheidenden Vorteil der SES gegenüber der BMS bezüglich der Revaskularisationsrate deutlich. Die Anzahl von Stentthrombosen war zwar in der SES Gruppe höher, es zeigten sich jedoch hinsichtlich der Mortalitäts- und Todesrate keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stentarten.

4.1 Klinische Relevanz

Die ersten randomisierten, prospektiven und multizentrischen Studien, welche einen Vergleich zwischen SES und BMS anstrebten, waren SIRIUS, E-SIRIUS und RAVEL [47-49]. Sie sind jedoch nicht als Langzeitstudien angelegt und beinhalten zahlreiche Ausschlusskriterien wie das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes, das Vorhandensein einer Bifurkationsstenose, Stenosen im Ostiumbereich, Hauptstammstenosen und ISR. Kalzifizierende Stenosen, welche vor einer Stentimplantation nicht vollständig dilatiert werden konnten, gehören ebenso dazu wie das Auftreten eines Thrombus im Stenosebereich. Gerade diese Ausschlusskriterien gelten als Risikofaktoren der Entstehung von ISR und ST.

Diese Einschränkungen führen dazu, dass die genannten Studien für nur etwa 25% der SES-Patienten repräsentativ sind [50]. Trotz des ausgewählten Patientenkollektivs wurde eine alle Studiendaten vereinende Analyse dieser Daten im Vier-Jahres-Follow-up [50] sowie Fünf-Jahres-Follow-up [60] durchgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Raten für die Ereignisse Tod, Myokardinfarkt oder Stentthrombosen im Vergleich zwischen der SES und BMS Gruppe. In anderen Studien wurden die Ausschlusskriterien minimiert. Sogenannte „Real World“ Studien umfassen nicht-selektierte Patientenkohorten [52,53]. Bis dato beinhaltet die Massachusetts Studie von Mauri et al. [54] das größte Patientenkollektiv in einer Studie [55]. In diesen nicht randomisierten Studien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Mortalitäts-oder Myokardinfarktrate zwischen BMS und SES. Mauri et al. zeigten sogar eine reduzierte Mortalitätsrate bei SES Patienten. Studiendesign, Größe und Verteilung des Patientenkollektivs sowie Beobachtungszeit sind entscheidende Kriterien für die Auswahl der Vergleichsstudien in dieser Arbeit. Um einen möglichst genauen und umfassenden Überblick über die aktuelle Studienlage zu geben und diese auf unsere Arbeit zu beziehen, wurden sowohl randomisierte klinisch und angiographisch durchgeführte Follow-up Studien [56-58] als auch nicht randomisierte „Real World“ Studien mit großen und kleinen Patientenkollektiven [52,53,59] zum Vergleich ausgewählt. Ebenfalls wurden große Registrierungsstudien mit klinischem und angiographischem Follow up [54,60] beachtet. Die in unserer Studie eingeschlossenen Patienten unterlagen bewusst keinem Ausschlusskriterium. Ziel der Studie war es, ein möglichst nicht selektiertes Patientengut zu erhalten, damit eine Aussage über die Sicherheit und Effizienz der Sirolimus-eluting Stents im Vergleich zu Bare metal Stents an einem „Real-World“ Patientenkollektiv getroffen werden kann.

Hochrisikopatient: Die Darstellung der Verteilung der Risikofaktoren in den verschiedenen Studien befindet sich in Tabelle 24 im Anhang. Die beobachteten Patienten der vorliegenden Studie zeigen eine Multimorbidität. So trat der ST-Hebungsinfarkt in beiden Gruppen mit einer Häufigkeit von 70% auf. Die Verteilung des Gefäßerkrankungsgrades in unserer Studie war ebenfalls bemerkenswert. Der Gefäßerkrankungsgrad kann Auskunft über das Risiko für einen Myokardinfarkt eines Patienten geben. Insgesamt litten 42% der SES-Patienten und 30% der BMS-Patienten unter einer Mehrgefäßerkrankung.

Ähnliche Verteilungen des Gefäßerkrankungsgrades konnten auch in anderen Studien beschrieben werden [52,61].

Hinsichtlich der Geschlechts- und Altersverteilung zeigt unsere Studie ebenfalls ein Hochrisikopatientenkollektiv, da ältere Männer eine höhere Rate koronarer Ereignisse aufweisen als Frauen. In der BMS Gruppe lag der Anteil männlicher Patienten bei 78%, in der SES-Gruppe sogar bei 82%. Das Lebensalter der Patienten unserer Studie lag bei 60,9 Jahren in der SES-Gruppe und 61,3 Jahren in der BMS-Gruppe. Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Studien [56,53,59].

Bezüglich der beeinflussbaren Risikofaktoren wurde in unserer Studie der Fokus auf Faktoren des ersten Ranges gelegt. Unter diesem Gesichtspunkt kristallisierte sich unser Kollektiv als umfangreich und multimorbide heraus. So litten 80% der SES-Patienten und 76% der BMS-Patienten an Hypertonie.

Der Diabetes mellitus (DM) ist ein wesentlicher Faktor für die Entstehung eines Myokardinfarktes. Je nach Studienlage ist die Inzidenz des Myokardinfarktes bei Männern mit DM um das 3,7fache und bei Frauen um das 5,9fache erhöht [16]. Patienten mit DM sind prädisponiert für stärker fortschreitende Artherosklerose und höhere Risiken von ISR und ST, nicht zuletzt aufgrund häufiger kleinerer Gefäße und längerer Läsionen. Zusätzlich können Patienten mit DM eine höhere Thrombozytenaktivität bei gleichzeitigem geringem Ansprechen auf P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitoren besitzen [62,63]. Ebenso ist es möglich, dass die Wirkung von Sirolimus durch DM auf molekularer Ebene abgeschwächt werden kann. Sirolimus als Pro-Drug führt durch Bindung an FK506-Bindungsprotein zur Inhibition der mTOR Kinase und wirkt damit dem Zellzyklus entgegen. Durch einen DM kann der Signaltransduktionsweg behindert werden und die Wirkung von Sirolimus abgeschwächt werden [64]. Die Subgruppenanalyse der Patienten mit Diabetes mellitus unserer Studie erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stentgruppen hinsichtlich der Ereignisse Myokardinfarkt, Stentthrombose und Revaskularisation ($p=0,43$; $p=0,43$; $p=0,69$). Die Mortalitätsrate lag mit zwei Todesfällen in der BMS Gruppe nicht signifikant über der SES Gruppe ($p=0,31$). Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Studien [65].

Andere Ergebnisse jedoch erbrachte die bisher größte durchgeführte Studie zur Problematik von SES und BMS bei DM [66]. Sie präsentierte eine signifikante Reduktion von Tod ($p=0,02$), Myokardinfarkt ($p=0,02$) und TVR ($p<0,001$) nach SES

Implantation. Der Zusammenhang zwischen Restenosen und einem erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt oder Tod ist bekannt. So ist es möglicherweise denkbar, dass aus einer reduzierten TVR ebenfalls eine reduzierte Mortalität bzw. Myokardinfarktrate resultieren kann. Die Unterschiede zu unserer Studie sind möglicherweise durch das zahlenmäßige sehr kleine Patientenkollektiv von 15 in unserer Subgruppenanalyse zu erklären. Auch sollten die Ergebnisse von Subgruppenanalysen vorsichtig und sorgfältig interpretiert werden. Andere Studien deuten zusätzlich darauf hin, dass eine Langzeittherapie mit dualer Antikoagulation das Risiko für ST bei SES Implantation reduzieren kann [67]. Für die Erkenntnis des genauen Einflusses von DM auf die Effektivität und Sicherheit von SES wäre das optimale Patientenkollektiv nur an DM und Myokardinfarkt erkrankt. Dies ist jedoch Utopie, da die KHK eine multifaktorielle Erkrankung ist. Zahlenmäßig große randomisierte klinische Studien werden in Zukunft benötigt, um genau diese Hochrisikogruppe zu analysieren und Aussagen über die Sicherheit über die Wirkung von SES in dieser Population zu erhalten.

Als weiterer wesentlicher Risikofaktor für einen Myokardinfarkt gilt der Nikotinabusus. In unserer Analyse wurde differenziert zwischen aktivem Raucher, ehemaligem Raucher und Nichtraucher. Die Anzahl der zum Zeitpunkt der Untersuchung aktiven Raucher in unserer Analyse lag mit 38% in der SES Gruppe höher als in anderen Studien [54,56,61]. Zählt man die Patienten mit Raucheranamnesen unserer Studie zusammen, erhalten wir in der SES Gruppe eine Häufigkeit von 70% und in der BMS Gruppe eine Häufigkeit von 60%. Diese Werte zeigen, dass es sich bei unseren Patienten um ein Hochrisikokollektiv handelt. Weitere Gefäßerkrankungen wie z.B. die periphere arterielle Verschlusskrankheit und Apoplex, welche in anderen Studien nicht erwähnt wurden, waren in diesem Kollektiv ebenfalls vertreten.

Hyperlipoproteinämie und Body Mass Index (BMI) sind wesentliche Faktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms, welches wiederum als ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Myokardinfarktes gilt. Der Risikofaktor Hyperlipoproteinämie trat in beiden Stentgruppen mit einer Häufigkeit von 80% und mehr auf.

Der BMI, welcher in unserer Studie zusätzlich betrachtet wurde, lag im Durchschnitt in der SES Gruppe bei 26 und in der BMS Gruppe bei 27,8. Trotz eines ähnlichen Durchschnitts-BMIs kristallisierte sich in unserer Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des BMI heraus. Von den SES Probanden

zeigten nur vier Prozent eine Adipositas Grad 1, während es in der BMS Gruppe insgesamt 24% waren ($p=0,05$). Die Interpretation dieser Ergebnisse sollte jedoch sorgfältig getätigt werden, da es sich in beiden Gruppen nur um ein zahlenmäßig kleines Hochrisikopatientenkollektiv handelt.

Angiographische Implantationsdaten: Die Stentgröße lässt einen Rückschluss auf den Gefäßdurchmesser zu. Stents erreichen erfahrungsgemäß nicht den Maximaldurchmesser, wie aus Untersuchungen mittels IVUS und QCA bekannt ist. Ein geringer Gefäßdurchmesser und lange Gefäßläsionen sind mit einem erhöhten Risiko für Stentthrombosen assoziiert [68]. In unserer Studie zeigte der Patient mit einer Stentthrombose einen Stentdurchmesser von 3mm sowie eine Stentlänge von 46mm. Die Stentlänge von 46mm und eine Stentanzahl von zwei könnten unseren Patienten zur Entstehung einer Stentthrombose prädisponiert haben. Bezüglich der Stentanzahl, Stentlänge und Stentdurchmesser lagen die Werte unserer Studie vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen [53,44,56,58-61,69] Sie können so eine gute Basis für einen Vergleich sein.

Medikamentöse Therapie nach Stentimplantation: Die medikamentöse Therapie nach Stentimplantationen dient der Sekundärprävention und soll Risikofaktoren vermindern, das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen und damit kardioprotektiv wirken. Die Standardtherapie von Patienten mit akutem Myokardinfarkt besteht, unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Medikamenten, aus β -Blockern, ACE-Hemmern sowie Statinen. Dies können wir mit unserer Studie bestätigen. Die kardioprotektive Therapie mit β -Blockern wurde bei 88% der SES Patienten und 82% der BMS Patienten durchgeführt.

ACE-Hemmer können den negativen Remodelingprozess und dessen Komplikationen verhindern. In unserer Studie wurden 84% der SES Patienten und 66% der BMS Patienten damit behandelt. Unter der Berücksichtigung der zentralen Bedeutung des LDL-Cholesterins in der Pathogenese der Arteriosklerose wird in den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie die Gabe eines Statins empfohlen [20]. Die Patienten unserer Studie zeigten zu 78% in beiden Gruppen eine Therapie mit diesem Medikament.

Unverzichtbar ist die lebenslange Applikation von Azetylsalicylsäure (ASS) mit zeitweiser Kombination von Clopidogrel. Die Dauer der dualen antithrombotischen Therapie wird von Stentart und Individualität des Patienten abhängig gemacht. Die Patienten unserer Studie wurden in beiden Gruppen zu 86% mit ASS behandelt.

Zusätzlich wurde Clopidogrel verabreicht: in der SES Gruppe durchschnittlich über 4,09 Monate, in der BMS Gruppe durchschnittlich über 2,56 Monate, also nur über fast die Hälfte der Zeit. Die zeitlich verkürzte Gabe von Clopidogrel in den BMS-Gruppen fällt auch in anderen Studien auf [59] und geht konform mit unseren Ergebnissen. Derzeit wird die optimale Dauer der Clopidogrelgabe diskutiert. Die europäische Gesellschaft für Kardiologie hat zur Vereinheitlichung der Handhabung von Patienten nach Herzinfarkt mit und ohne ST-Streckenhebung sowie zur Vermeidung von Verwirrungen nach Implantation von DES wurde eine Gabe von Clopidogrel (zusätzlich zu ASS) über 12 Monate bei allen Patienten ohne Kontraindikationen festgelegt [70].

4.2 Effizienz und Sicherheit des Cypher™ Stents versus Bare-metal Stents

Um Aussagen über die Effizienz machen zu können, ist es zunächst sinnvoll, mögliche Parameter näher zu betrachten. Für die Bestimmung der Effizienz können sehr unterschiedliche Parameter genutzt werden. Zur Durchführung eines Follow-up werden, wie z.B. in der MISSION, SESAMI oder REAL Studie, u. a. die Angiographie, der intravaskulärer Ultraschall (IVUS) oder das klinische Outcome der Patienten angewendet. Angiographische Ergebnisparameter sind z.B. „Late-lumen Loss“, binäre Restenoserate oder minimaler Lumendurchmesser. In unserer Studie führten wir kein angiographisches Follow-up durch. Es ist außerdem möglich, dass angiographische Follow-ups die Reinterventionsrate erhöhen und Studienergebnisse beeinflussen können [71]. Die vorliegende Studie orientiert sich, wie zahlreiche andere auch [50,52,53,59,69,72-74], am klinischen Outcome. Der zentrale klinische Effizienzparameter in unserer Studie sollen folglich die „target vessel revascularisation“ (TVR) sowie das Wohlbefinden und die NYHA Stadien sein.

Ereignis Revaskularisation in SES versus BMS: Die TVR stellt die Häufigkeiten einer Revaskularisation, sowohl der PTCA als auch des Bypasses, am gesamten Gefäß dar und beschreibt somit den tatsächlichen klinischen Verlauf.

Unsere Studie zeigte eine signifikant reduzierte TVR mit 4% in der SES Gruppe im Vergleich zu 20% in der BMS Gruppe ($p < 0,01$).

Patienten mit BMS Implantation hatten somit ein 6,6fach erhöhtes Risiko für eine erneut notwendige Revaskularisation im Vergleich zur SES Gruppe. Die drastische Reduktion der TVR bei SES Patienten in unserer Studie deckt sich auch mit den Ergebnissen anderer klinischer Studien [52, 59, 72, 73, 75, 76].

Dort zeigt sich eine reduzierte TVR bzw. TLR in der SES Gruppe mit Werten von 3,3% bis 10%. In der BMS Gruppe reichen die Werte von 7,9% bis 21,1%. Die hohen Werte unserer TVR in der BMS Gruppe sind möglicherweise mit dem multimorbiden Risikoprofil unseres Patientenkollektivs zu erklären. Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus und Mehrgefäßerkrankungen waren, wie oben beschrieben, im Vergleich zu anderen Studien zahlreicher vertreten. Hinsichtlich unserer beiden Gruppen besteht jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Risikoprofils. Bei vergleichbarem Patientenkollektiv reduzieren die SES somit deutlich die Revaskularisationsrate. Als Prädiktoren für eine TVR erbrachte eine multivariate Analyse unserer Studie den Koronarstatus mit 2,5fachem Risiko, den BMI mit 1,7fachem Risiko und den Myokardinfarkt mit 1,6fachem Risiko. Aufgrund der niedrigen Patientenanzahl in unserer Studie sind die Korrelations- und Regressionswerte der multivariaten Analyse sorgfältig zu interpretieren. In größer angelegten Studien wurden zusätzlich andere Prädiktoren ermittelt [69]. Andere Studien beschränken sich jedoch auf die Angabe von TLR-Werten. Das Vorgehen sollte hinterfragt werden, denn die TLR gibt einen aus klinischer Sicht häufig zu niedrigen Wert an [54]. Die PASEO Studie und die Analyse von Shishehbor zeigen z. B. TLR Werte von 14,4% bzw. 13% [56,75]. Ein höherer klinischer TVR Wert in diesen Studien wäre anzunehmen. In weiteren Studien lag die TVR der BMS Gruppe sogar über unseren Ergebnissen. So zeigte z.B. Stone [72] eine TVR von 27,5% und die 2-Jahres-Follow-up STRATEGY Studie [77] eine TVR von 24% in der BMS Gruppe.

In angiographisch durchgeführten Studien wird die TVR Rate kontrovers diskutiert. So schildert die 3-Jahres-Follow-up MISSION Studie den positiven Effekt der SES nur als einen zeitbegrenzten Zustand, welcher nach einem Jahr abnehme und sich der TVR der BMS angleiche. Dieses Resultat konnte jedoch weder in anderen angiographisch durchgeführten Langzeitstudien, noch in unserer Studie belegt werden.

Die REAL Analyse [60] zeigt eine nachhaltige Überlegenheit der SES hinsichtlich der TVR auch nach zwei ($p < 0,0001$) bzw. drei ($p < 0,01$) Jahren.

Neben den Effizienzparametern TVR und TLR geben auch die Sicherheitsparameter der interventionellen Kardiologie wichtige Anhaltspunkte. Klassische Sicherheitsparameter sind kardialer und nicht kardialer Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris und Stentthrombosen. Die TVR ist sowohl ein Effizienzparameter als

auch ein Sicherheitsparameter. Die Parameter Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisation werden zusammengefasst als MACE (engl. major adverse cardiac events).

Ereignis Tod in SES versus BMS: In unserer Fünf-Jahres-Follow-up Studie wurde differenziert zwischen kardialen und nicht kardialen Tod. Es zeigte sich in der SES Gruppe eine Gesamtmortalität von 8%, wovon 2% auf eine kardiale Ursache zurückzuführen sind. In der BMS Gruppe lag die Gesamtmortalität bei 10%, hier entsprachen 6% einer kardialen Todesursache. In anderen Langzeitstudien fand keine Differenzierung zwischen kardialen und nicht-kardialen Tod statt [56,57,59]. Unsere Ergebnisse decken sich mit denen anderer Studien, jedoch kann in keiner der Studien, unsere eingeschlossen, hinsichtlich Gesamt-oder kardialer Mortalität eine statistische Signifikanz im Gruppenvergleich zwischen BMS und SES nachgewiesen werden.

Andere Ergebnisse präsentiert dagegen die GRACE Register Studie [78]. Sowohl im Sechs-Monats-Follow-up als auch im Zwei-Jahres-Follow-up lag die Mortalitätsrate der SES Patienten (6,3% bzw. 2,7%) über denen der BMS Patienten (1,6% bzw. 2,5%; $p < 0,01$ bzw. $p = 0,78$). Diese Werte sind jedoch vorsichtig zu interpretieren. Einerseits liegen die Ergebnisse in einem Zeitraum, in dem die duale Plättchentherapie bei vielen SES Patienten abgesetzt wurde. Andererseits besteht hinsichtlich des Risikoprofils mit Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie eine deutliche Signifikanz zwischen den Gruppen zugunsten der BMS Patienten. Zusätzlich ist zu sagen, dass es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt, in der es regelmäßige und unregelmäßige Faktoren gibt [78]. Interessanterweise beschreibt Palmieri eine Stagnation in der Mortalitätsrate [53], die sowohl nach 18 Monaten als auch nach 26 Monaten zu beobachten ist.

Im Gegensatz zur GRACE Studie beschreiben andere „Real World“ Studien eine reduzierte kardiale Mortalität bei SES Patienten. So zeigte die REAL-Analyse [60] nach zwei und drei Jahren einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der SES Patienten ($p = 0,05$; $p < 0,01$). Auch die Massachusetts Studie von Mauri [54] präsentierte eine signifikant reduzierte kardiale Mortalität von SES mit 10,7% vs. BMS mit 12,8% ($p = 0,02$). Die Zwei-Jahres-Follow-up Untersuchung von Hannan [74] berichtet ebenfalls von einer signifikant reduzierten Mortalitätsrate zugunsten der DES Patienten (5,0% versus 8,6%; $p = 0,007$).

Hinsichtlich Mortalität konnte sowohl in unserer Studie, als auch in zahlreichen anderen Studiendesigns und Patientenkollektiven kein signifikanter Unterschied oder Nachteil durch SES Implantation nachgewiesen werden. In Zukunft werden weitere groß angelegte Studien mit Hochrisikopatienten benötigt. Neben des Ereignisses Tod zählt auch das Ereignis nicht tödlicher Myokardinfarkt zu den klassischen Sicherheitsparametern, welcher in unserer Studie untersucht wurde.

Ereignis nicht tödlicher Myokardinfarkt in SES versus BMS: Die Ergebnisse unserer Studie bezüglich der Myokardinfarktrate mit nicht tödlichem Ausgang zeigten in beiden Gruppen eine Häufigkeit von 8%, jedoch ohne statistische Signifikanz im Gruppenvergleich. Als Prädiktor für das Entstehen eines Myokardinfarktes wurde in unserer Multivariaten Analyse ein 2,7fach erhöhtes Risiko bei Vorliegen von einer mindestens zweifacher Stentimplantation. Unsere Ergebnisse werden von anderen Studien unterlegt [61]. In der randomisierten PASEO Studie ergab sich sogar eine niedrigere Myokardinfarktrate zugunsten der SES Gruppe (8,9% versus 13,3%; $p=0,31$) [56]. Doch nicht nur in randomisierten Untersuchungen sondern auch die „Real World“ Studien [53,54,59,74] zeigten im Langzeitverlauf eine statistisch nicht signifikant reduzierte Myokardinfarktrate bei SES Patienten im Vergleich zu BMS Patienten. Das Patientenkollektiv in der Palmieri Studie ist vergleichbar mit dem unserer Studie. In dieser Analyse wird eine relative Reduktion von Remyokardinfarkten von 50% bei SES Implantation gezeigt. Durch diese effektive Reduktion der Myokardinfarktrate könnte man vermuten, dass die SES Nutzung einen Vorteil im Management des akuten Myokardinfarktes bringt [56]. Es ist deutlich, dass in zahlreichen unterschiedlichen Studiendesigns und Patientenkollektiven der Gebrauch von SES bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt hinsichtlich der Myokardinfarktrate dem der BMS in nichts nachsteht, so dass es anscheinend keinen Unterschied zugunsten der BMS gibt.

Neben den o.g. Parametern Tod, Myokardinfarkt und TVR steht besonders das Auftreten einer Stentthrombose als Sicherheitsparameter im Fokus des aktuellen Standes der Wissenschaft. In einigen Untersuchungen wurde eine Assoziation mit dem Auftreten von Stentthrombosen und SES Implantation hergestellt [79].

Ereignis Stentthrombose in SES versus BMS: In zahlreichen Studien, Registern und Metaanalysen wurden SES mit BMS verglichen. Sie zeigten eine Reduktion von Revaskularisationen jedoch keine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für ST im Ein-Jahres-Follow-up [57,68,80-86].

Einige andere Studien präsentierten jedoch erhöhte Stentthromboseraten [85,86], so dass kontroverse wissenschaftliche Ansichten bezüglich der wirklichen Gefahr von ST und deren Assoziation mit SES bestehen [50,72,80]. Hinsichtlich der Ursachenforschung von Stentthrombosen gilt, neben den individuellen und angiographischen Risikofaktoren, die Angioplastie während eines ACS als prädisponierender Faktor für eine ST [87]. Andere Untersuchungen sehen das ACS als direkten Prädiktor für eine ST [88]. Zum aktuellen Zeitpunkt sind nur wenige Daten hinsichtlich des Langzeitoutcomes von SES Gebrauch in Patienten mit akutem Myokardinfarkt verfügbar [89]. In unserer Studie gibt es nur einen Fall einer ST: ein Patient der SES Gruppe erlitt drei Jahre nach SES Implantation im RIVA eine sehr späte ST. Nach Stentimplantation wurde dieser Patient über vier Wochen mit Clopidogrel behandelt. Danach erfolgte eine Therapieumstellung auf Falithrom aufgrund von Herzrhythmusstörungen. Das Risikoprofil des Patienten zeigte einen nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus und eine Raucheranamnese von 25pack years (py). In der Multivariaten Analyse kristallisierte sich in unserer Studie das Alter als Prädiktor für ST. Der Patient war 72 Jahre bei Auftreten des Ereignisses. In der BMS Gruppe gab es keinen Patienten mit ST ($p=0,51$). Auch die Arbeitsgruppe von Garro konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich SES versus BMS aufzeigen [53]. Ähnlich wie in unserer Studie zählten die SES Patienten dieser Untersuchung zu den Hochrisikopatienten mit akutem Myokardinfarkt, signifikant kleineren Gefäßen, längeren Stentlängen, häufigem Typ C Läsionen und Mehrgefäßerkrankungen. Hinsichtlich der Mortalitäts- und Myokardinfarktsrate zeigten sich jedoch in beiden „Real World“ Studien trotz höherer STRate keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen. Es kann geschlussfolgert werden, dass der Einsatz von SES auch bei Hochrisikopatienten möglich und sicher ist.

Auch angiographisch durchgeführte Studien wie REAL [60] oder MISSION [58] mit einem Drei-Jahres-Follow-up zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf ST (2,5% vs. 2,2%, $p=0,6$; bzw. 2,5% vs. 0,7%, $p=0,39$). Randomisierte Studien mit Ausschlusskriterien und Niedrigrisikopatientenkollektiv zeigten sowohl bei BMS als auch bei SES Patienten im Langzeitverlauf keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der STraten [42,56,57,81]. Die höhere Inzidenz von späten und sehr späten ST bei SES ist möglicherweise auf die Behandlung komplexer Koronararterienläsionen in „Real World“ Patienten zurückzuführen [53].

Es gibt jedoch auch Ergebnisse mit signifikanten Unterschieden hinsichtlich der Stentthromboserate, sowohl in randomisierten als auch nicht randomisierten Studien. So beschrieb Kukreja [59] in einer nicht randomisierten Analyse eine Häufigkeit sehr später ST von 2,7% in der SES Gruppe und 0% in der BMS Gruppe. Die randomisierte Untersuchung von Stone zeigte eine sehr späte Stentthrombose bei 0,6% der SES Patienten und 0% der BMS Patienten auf ($p=0,025$). In beiden Studien wurde die duale Plättchentherapie auf drei Monate bzw. bei komplizierten Läsionen auf sechs Monate festgelegt. Da die DGK eine Dauer der dualen antithrombotischen Therapie von zwölf Monaten festlegte, könnte man vermuten, dass eine längere duale antithrombotische Therapie das Auftreten der ST verringert hätte. Trotz einer Signifikanz hinsichtlich der STraten zugunsten von BMS, gab es jedoch auch in diesen Studien keinen Unterschied hinsichtlich der Mortalität und Myokardinfarktrate, wie in allen anderen aufgeführten Studien auch. Die SES zeigten jedoch in allen Untersuchungen eine Überlegenheit bezüglich der TVR gegenüber der BMS. Für eine Nutzung von SES spricht zusätzlich die Höhe der STRate, welche in einem akzeptablen Bereich je nach Studie und Patientenkollektiv bei etwa 1-3% liegt. Um eine bessere Übersicht bezüglich der Gesamtheit der Sicherheits- und Effektivitätsparameter zu bekommen, wird die MACE Rate angegeben, während die Summe aus TVR und Stentthrombosen als TVF zusammengefasst wird.

MACE und TVF bei SES versus BMS: Die MACE Rate beschreibt die Summe der kardialen Ereignisse wie zum Beispiel kardialer Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisation. Die TVF beschreibt die Summe aller Revaskularisationsformen in einem Gefäß und die Stentthromboserate.

In unserer Studie betrug die MACE Rate in der SES Gruppe 16% und in der BMS Gruppe 34%, was einer statistischen Signifikanz entspricht ($p=0,03$), die TVF lag in der SES Gruppe bei 6% und BMS Gruppe bei 20% ($p=0,03$). Hinsichtlich kardialen Tod und Myokardinfarkt zeigten sich keine statistischen Signifikanzen, so dass der Unterschied der MACE- und TVF Rate hauptsächlich auf der stark reduzierten TVR Rate in der SES Gruppe ($p<0,01$) beruht. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Langzeitstudien [52,56,59,60,80]. Die MACE Rate der BMS Patienten unserer Studie liegt mit 34% etwas höher als in anderen Studien. Dies ist, unter dem Aspekt der hohen TVR Rate von 20% der BMS Patienten, mit dem hohen Risikoprofil des Kollektivs zu erklären.

Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus und Mehrgefäßerkrankungen waren zahlreich bei diesem Patientenkollektiv vertreten. So waren zum Beispiel 76% der BMS Patienten in unserer Studie Hypertoniker und 80% litten an Hyperlipoproteinämie. Damit verbunden sein könnte die hohe TVR im BMS Patientenkollektiv, welche sich wiederum in der MACE Rate bemerkbar macht.

4.3 Antithrombotische Therapie nach Stentimplantation

Im thrombotischen Geschehen spielen Thrombozyten eine wichtige Rolle. Hyperreaktivität der im Blut frei zirkulierenden Thrombozyten ist sowohl Ursache als auch Folge der atherothrombotischen Gefäßverschlüsse und ein wichtiger prognostischer Faktor [90]. Zur Verhinderung solcher Ereignisse wird die antithrombotische Therapie angewandt. Sie besteht zum einen aus Azetylsalicylsäure (ASS), welche als erste plättchenhemmende Substanz in der Behandlung des Myokardinfarktes und in der kardiovaskulären Prävention erfolgreich eingesetzt wurde [91]. Zum anderen besteht die Alternative und Kombinationsmöglichkeit zu ASS durch Thienopyridine, z.B. Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor.

Duale antithrombotische Therapie: Die duale antithrombotische Therapie besteht aus einer lebenslangen ASS Applikation sowie zeitweiser Kombination mit einem Thienopyridin. Während die Wirkung von ASS auf einer irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase beruht, binden Thienopyridine an den P2Y₁₂-ADP Rezeptor. Akkumulation von cAMP und dadurch stärkere Thrombozyteninhibierung sind die Folge [92].

Das Nebenwirkungsprofil dieser dualen Therapie ist breit gefächert und reicht von Nephrotoxizität und Magenschleimhautschäden bis hin zu Neutro- und Thrombopenie. In unserer Untersuchung lag die durchschnittliche Clopidogrelzuführung bei 4,09 Monaten in der SES Gruppe und bei 2,56 Monaten in der BMS Gruppe. Patienten der SES Gruppe nahmen zu 78% Clopidogrel über eine Dauer von drei bis sechs Monaten ein. Eine Einnahme länger als sechs Monate wurde von fünf Patienten der Gruppe getätigt. In der BMS Gruppe zeigten 60% der Patienten eine einmonatige Einnahme von Clopidogrel. Die Dauer der dualen antithrombotischen Therapie unserer Studie liegt im empfohlenen Bereich. In beiden Gruppen zeigten 8% Blutungskomplikationen als Folge der Therapie.

Kontrovers diskutiert werden die Empfehlung einer dualen Therapie sowie die Dauer dieser Therapie. Pasceri beschreibt den sicheren Gebrauch von alleiniger Behandlung mit Clopidogrel als fortdauernde orale Antikoagulation bei SES Patienten [93]. Die CAPRIE Studie [94] zeigt eine höhere Effektivität von Clopidogrel im Vergleich zu ASS. Andere Untersuchungen untermauern die Empfehlung einer dualen Therapie. Sie zeigen eine höhere Wirksamkeit der Kombination von ASS mit Clopidogrel als ASS mit Placebo auf [95,96]. In der CREDO Studie [97] wird die Kombination aus ASS und Clopidogrel als vorteilhaft für PCI Patienten beschrieben. Zum aktuellen Zeitpunkt erhalten die meisten Patienten, wie in unserer Studie auch, zum Zeitpunkt der PCI eine loading dose Clopidogrel und führen diese Medikation bis zu einem Jahr weiter [98]. Als gesichert gilt ein steigendes kardiovaskuläres Risiko durch vorzeitiges Absetzen der Therapie. So wurde von höheren MACE Raten berichtet [99] und gezeigt, dass durch vorzeitige Absetzung der dualen antithrombotischen Therapie die Überlegenheit verloren geht [100]. Biondi-Zoccai et al. beschreiben sogar ein 90fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit Stentimplantation nach Unterbrechung der ASS Gabe [101]. Derzeit besteht keine verlässliche Aussage über die optimale Dauer der dualen antithrombotischen Therapie nach SES Implantation. Klinische Untersuchungen zeigen signifikante Reduktionen von Mortalität und Morbidität durch eine Clopidogrelgabe von bis zu 12 Monaten [96,97,100,102,103].

Die europäische Gesellschaft für Kardiologie hat zur Vereinheitlichung der Behandlung von Patienten nach Herzinfarkt mit und ohne ST-Streckenhebung sowie zur Vermeidung von Verwirrungen nach Implantation von DES eine Gabe von Clopidogrel (zusätzlich zu ASS) über zwölf Monate bei allen Patienten ohne Kontraindikationen festgelegt [70]. Die Entscheidung für eine Therapie sollte abhängig von der Stentart sowie der Individualität des Patienten gemacht werden. Bei der Betrachtung der individuellen Gegebenheiten der Patienten spielen besonders die Compliance sowie eine mögliche Resistenz eine entscheidende Rolle.

ASS und Clopidogrelresistenz: Die Wirkung von ASS und Clopidogrel kann bei bis zu 25% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt nicht zur optimalen Wirkung gelangen nicht anschlagen [104]. Auch wenn Clopidogrel zwar das Risiko für kardiovaskulärer Ereignisse reduziert, gibt es zahlreiche Patienten, bei denen diese Ereignisse gehäuft auftreten [105]. Diese Ursachen können durch eine abgeschwächte Wirkung oder Resistenz entstehen.

Diese Non Responder haben ein bis zu fünffach erhöhtes Risiko für akuten Myokardinfarkt, ST oder Tod [106]. Die Hauptursache für eine abgeschwächte Wirkung von ASS ist die verminderte Compliance der Patienten [107]. Ausführliche Aufklärung und Kontrolle der Patienten sind ein wesentlicher Bestandteil der Prävention. Weitere Ursachen liegen in Interaktionen mit anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika wie z.B. Ibuprofen. Bezüglich beeinflussender Risikofaktoren ist man sich uneinig. So gibt es divergierende Aussagen hinsichtlich eines hohen Alters und des weiblichen Geschlechts [108, 109]. Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus oder renale Insuffizienz können ebenso ein Grund für Nicht-Ansprechen der antithrombotischen Therapie sein [110]. Weitere Ursachen liegen in der Non-Compliance sowie möglicherweise in einer zu niedrigen Dosierung. Eine Clopidogrelresistenz ist zu 50% mit einer ASS-Resistenz assoziiert [110]. Die CREST Studie zeigt bei Patienten mit Clopidogrelresistenz als Folge ein gehäuftes Auftreten von subakuten ST [111]. Eine weitere Ursache für abgeschwächte Clopidogrelwirkung kann in der Kombination mit anderen Medikamenten liegen. So wurde von Ho eine abgeschwächte Clopidogrelwirkung bei gleichzeitiger Gabe von Omeprazol postuliert [112]. Dies ist möglicherweise durch die inhibitorische Wirkung von Protonenpumpeninhibitoren am CYP 2C19 Enzym zu erklären. Dieser Aspekt wird in Zukunft weiter untersucht werden müssen.

Aufgrund der möglichen Resistenzentwicklung und des Nebenwirkungsprofils von Clopidogrel ist derzeit im Fokus der aktuellen Untersuchungen ein alternatives Thienopyridin mit FDA Zulassung: Prasugrel.

Therapieoptionen zu Clopidogrel: Prasugrel zeigt in mehreren Analysen [113,69] eine Überlegenheit hinsichtlich Mortalität, erneuter ischämischer Ereignisse, Revaskularisation und ST gegenüber Clopidogrel. In der TRITON-TIMI-38-Studie [104] wird der primäre kombinierte Effektivitätsendpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Insult, betrachtet. In der Prasugrel-Gruppe trat dieser nach einer mittleren Beobachtungszeit von 14,5 Monaten signifikant seltener auf, als bei Clopidogrelpatienten ($p < 0,001$). Auch sekundäre Einzelendpunkte wie Myokardinfarkt, Revaskularisation oder ST wurden durch Prasugrel signifikant reduziert ($p < 0,001$). Die Kombination von Prasugrel und ASS ermöglicht bei SES Patienten zusätzlich eine Signifikanz hinsichtlich dem Auftreten von Stentthrombosen ($p = 0,04$).

Das Nebenwirkungsprofil von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel liegt entsprechend der Studien jedoch bei höheren (2,4% vs. 1,8%, $p < 0,03$) und tödlichen (1,4% vs. 0,9%, $p < 0,01$) Blutungsraten. Besonders leichtgewichtige (<60kg) Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen wie Apoplex oder transitorisch ischämischen Attacken in der Anamnese waren anfällig für Blutungen bei Prasugreleinnahme. Prasugrel ist bei diesem Patientenkollektiv somit absolut kontraindiziert [92]. Vermutlich würden die Blutungsraten in „Real World“ Studien deutlich höher liegen, da Patienten mit bekanntem Risiko für Blutungskomplikationen aus dieser Studie ausgeschlossen werden. Den größten Wirkungsgrad von Prasugrel zeigen Hochrisikopatienten mit längeren Stents (>20mm), Diabetes mellitus, renaler Insuffizienz oder bereits erlittenem Myokardinfarkt durch eine absolute Risikoreduktion von 1,5%-3,2%. Der optimale Einsatzbereich für Prasugrel liegt somit bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus. Eine antithrombotische Therapieoption zu Clopidogrel bei primärer PCI ist Ticagrelor. Die Sicherheit und Effizienz wurde in der PLATO Studie untersucht und dargestellt [100]. Im Vergleich zu Clopidogrel zeigen Patienten nach niedrigerer loading dose und Tagesdosis reduzierte Raten von Tod durch Gefäßerkrankungen, Myokardinfarkt oder Apoplex. Durch die Auswahlmöglichkeit der drei ADP Rezeptorantagonisten ist die individuelle Einstellung einer Plättchentherapie möglich.

Die Zukunft liegt neben neuen Stentdesigns mit resorbierbaren Polymeren in der Erforschung neuer antithrombotischer Substanzen mit minimalen Wechsel- und Nebenwirkungen und einem günstigen Sicherheitsprofil für Hochrisikopatienten. Ebenso werden groß angelegten Studien mit genau definierten Patientenkohorten benötigt, um weitere Effektivitäts- und Sicherheitsergebnisse zu erhalten und eine individuell einstellbare Therapie zu ermöglichen.

4.4 Grenzen der Studie

Unsere Analyse ist eine nicht randomisierte retrospektive Untersuchung von 100 Patienten. Durch die Nicht-Randomisierung ist das Auftreten von unbekannten Variablen möglich. Ebenfalls können Patientenmerkmale (z.B. Diabetes, Stentlänge- und -durchmesser, Alter) unterschiedlich verteilt sein und das klinische Outcome beeinflussen. Zusätzlich spielt die Compliance von Patienten, z.B. hinsichtlich der postinterventionellen Medikation, eine entscheidende Rolle bezüglich des Outcomes.

Bei unserer retrospektiven Analyse war es aus oben bereits genannten Gründen nicht bei allen Patienten möglich das subjektive Follow-up durchzuführen, was eine weitere Einschränkung dieser Studie darstellt. Trotz des Fünf-Jahres-Follow-up ist die statistische Aussagekraft aufgrund der sehr geringen Patientenzahl zu gering, um reproduzierbare Ergebnisse zu erringen. Dies zeigt sich z.B. in der Regressionsanalyse. Die Korrelationen sind nur sehr schwach ausgeprägt, so dass nur wenige Prädiktoren in der multivariaten Analyse herausgefiltert werden konnten. Eine weitere Limitation unserer Studie ist der unterschiedlich lange Beobachtungszeitraum der verschiedenen Gruppen. Während die SES Gruppe im Durchschnitt über 5,4 Jahre beobachtet wurde, lag der mittlere Beobachtungszeitraum in der BMS Gruppe bei 6,5 Jahren. Jede Studienform und statistische Methode hat Grenzen und Nachteile. Für eine bessere Aussagekraft zur Sicherheit und Effektivität von SES versus BMS werden Studien mit großem Patientenkollektiv, Randomisierung und engmaschigen Untersuchungen benötigt.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Entwicklung von SES gilt als Meilenstein in der interventionellen Kardiologie aufgrund geringerer In-Stent Restenoseraten als BMS. Einige Studien vermuten jedoch eine Assoziation zwischen SES Implantation und Auftreten von sehr späten Stentthrombosen (ST) im Langzeitverlauf. Sie befürchten damit ein schlechteres klinisches Outcome bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt als nach BMS Implantation.

Zielstellung: Ziel der Studie war es die Sicherheit und Effektivität von SES und BMS im akuten Myokardinfarkt im Fünf-Jahres-Follow-up zu vergleichen und darzustellen. Zusätzlich wurden Prädiktoren für kardiale Ereignisse herausgearbeitet.

Methoden: Pro Gruppe wurden jeweils 50 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Stentimplantation über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren beobachtet. Anhand Aktenstudium und Telefongesprächen wurde das klinische Outcome und subjektive Wohlbefinden der Patienten eruiert und miteinander verglichen. In der multivariaten Analyse wurden Prädiktoren für kardiale Ereignisse berechnet. Eine Subgruppenanalyse für kardiale Ereignisse wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt. Eine Überlebensanalyse erfolgte mit der Kaplan-Meier Methode.

Ergebnisse: Es erwies sich eine signifikant reduzierte Revaskularisationsrate bei Patienten mit SES Implantation ($p < 0,01$). Patienten mit BMS Implantation hatten ein 6,6fach höheres Risiko für eine erneute Revaskularisation im Vergleich zu Patienten mit SES Implantation. Eine sehr späte Stentthrombose trat in der gesamten Beobachtungszeit auf, welche in der SES Gruppe zu finden war ($p = 0,51$). Im Gruppenvergleich zeigten sich jedoch hinsichtlich Mortalitäts- und Myokardinfarktsrate keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,54$; $p = 1,00$). Die multivariate Analyse erbrachte Prädiktoren für kardiale Ereignisse. Dazu zählen Alter, Koronarstatus, BMI, Myokardinfarkt und Stentanzahl. Patienten mit Diabetes zeigten keine erhöhte Mortalität ($p = 0,31$) oder Anzahl von kardialen Ereignissen (TVR $p = 0,69$; Myokardinfarkt $p = 0,43$; ST $p = 0,43$).

Schlußfolgerung: Sowohl SES als auch BMS sind sicher und effektiv bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Ein Patient mit SES erlitt eine sehr späte Stentthrombose. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied in der Mortalitäts- und Myokardinfarktsrate. SES reduzieren die Revaskularisationsrate signifikant im Vergleich zu BMS.

6. Literaturverzeichnis

1. www.who.int/mediacentre
2. Statistisches Bundesamt www.gbe-bund.de
3. www.framinghamheartstudy.org
4. Berenson, G.S., et al., *Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults*. N Engl J Med 1998; 338(23):1650-56
5. Hanke et al., *The discovery of the pathophysiological aspects of atherosclerosis-a review*. Acta Chi Belg 2001 Jul-Aug; 101(4):162-9
6. Ross R., Glomset J.A., *Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell*. Science 1973; 180:1332
7. Ross R., *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s*. Nature 1993 Apr 29; 362(6423):801-9
8. Fuster V., et al., *Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes*. Circulation 1988; 77(6):1213-1220
9. Fuster V., Badimon L., Badimon JJ., Chesebro JH., *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2)*. N Engl J Med 1992; 326(5):310-318
10. Kumar A., Cannon CP., *Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management Part I*. Mayo Clin Proc 2009; 84(10):917-938
11. Corrales-Medina VF., Madjid M., Musher DM., *Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes*. Lancet Infect Dis 2010; 10:83-92
12. Gohlke H., Kübler W., *Atherogenese - von der Pathogenese zur Sekundärprävention*. Z Kardiol 2002;91 Suppl 2:1-2
13. Ross R., *The Pathogenesis of Atherosclerosis*. Braunwald: Heart Disease 1997; Saunders Company, Philadelphia: p. 1105.
14. www.versorgungsleitlinien.de
15. Resl M., Clodi M., *Diabetes und kardiovaskuläre Komplikationen-Epidemiologie zur Morbidität und Mortalität*. Wien Med Wochenschr 2010; 160/1-2:3-7
16. Haffner SM., Lehto S., Ronnemaa T., Pyorala K., Laakso M., *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med 1998; 339:229-234
17. Braunwald E., *Unstable angina: A classification*. Circulation 1989; 80:410

18. Fischell TA., Holmes DR., *Late DES Thrombosis: A lot of smoke, very little fire?* Catheterization and Cardiovascular Interventions 2007; 69: p. 609-615
19. Lemesle G. et al, *Stent thrombosis in 2008: Definition, predictors, prognosis and treatment.* Archives of cardiovascular disease 2008; 101: p. 769-777
20. Leitlinien für KHK der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie www.dkg.org/leitlinien/II KHK DGK.pdf
21. Erbel R., et al., *Rolle der interventionellen Kardiologie in der Therapie der koronaren Herzerkrankung.* Herz 2007; Urban & Vogel; Nr. 6
22. Dotter, CT., Judkins MP., *Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description of a new technique and a preliminary report of 1st application.* Circulation 1964; 30: p. 654.
23. Gruentzig AR., Senning A., Siegenthaler WE., *Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty.* N Engl J Med 1979; 301(2):p. 61-8
24. Holmes DR., et al., *Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute.* Am J Cardiol 1984; 53(12): p. 77C-81C.
25. Lashmala P. et al., *Passive and active polymer coatings for intracoronary stents: novel devices to promote arterial healing.* J Interv Cardiol 2009; 22: p. 37-48
26. Ghanie A., *Indication for percutaneous coronary angioplasty.* Acta Med Indones 2009 Jul; 41(3):p. 159-65
27. Staehli BE., et al., *Drug eluting stent thrombosis.* Ther Adv Cardiovasc Dis 2009 3 (1) p. 45-52
28. Fischman D.L., et al., *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators.* N Engl J Med 1994. 331(8): p. 496-501.
29. Erbel R., et al., *Hochfrequenz-Rotablationsatherektomie bei koronarer Herzkrankheit.* Dtsch Med Wochenschr 1989. 114(4): p. 487-95.
30. Rajagopal V., et al., *Coronary Restenosis: A review of mechanisms and management.* Am J Med 2003; 115:547-553
31. Dumont FJ., et al., *Mechanism of action of the immunosuppressant rapamycin.* Life Sci 1996. 58(5): p. 373-95.

32. Zohlhofer D., et al., *Gene expression profiling of human stent-induced neointima by cDNA array analysis of microscopic specimens retrieved by helix cutter atherectomy: Detection of FK506-binding protein 12 upregulation*. Circulation 2001. 103(10): p. 1396-402.
33. Alfonso F., et al., *Long term results of the Restenosis In-stent: Balloon angioplasty versus elective stenting randomized study*. J Am Coll Cardiol 2005; 46:p. 756-760
34. Bennett MR., *In-Stent Stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents*, Heart, 2003 Feb;89(2):p. 218-24
35. Goldberg SL., et al., *Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis*. J Am Coll Cardiol, 2001. 37(4): p. 1019-25.
36. Hausleiter J., et al., *Predictive factors for early cardiac events and angiographic restenosis after coronary stent placement in small coronary arteries*. J Am Coll Cardiol 2002. 40(5): p. 882-9.
37. Mehran R., et al., *Angiographic patterns of In-Stent Restenosis: classification and Implications for Long-Term Outcome*. Circ 1999; 100: p. 1872-1878
38. Singh IM. et al., *Drug-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of bare-metal in-stent restenosis*. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2010; 76: p. 257-262
39. Windecker S., et al., *Late coronary stent thrombosis*. Circ 2007; 116:p.1952-1965
40. Nakazawa G., et al., *Vascular pathology of drug-eluting stents*. Herz 2007; 32:274-80
41. Joner M., et al., *Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk*. J Am Coll Cardiol 2006; 48: p. 193-202
42. Mauri L., et al., *Stent thrombosis in randomized clinical trials of Drug-eluting stents*. N Engl J Med 2007; 356: p. 1020-9
43. Wöhrle J., *Die Stentthrombose im Fokus von Drug-eluting stents*. Herz 32 2007; Urban & Vogel, Nr. 5
44. Silber S., et al. *Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES)*. Der Kardiologe 2007,1:p. 84-111
45. Bonzel T., et al. *Perkutane Koronarintervention, Leitlinie*. Clin Res Cardiol 2008,97:p. 513-547
46. Krentz H., *Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin. Band 2: Schließende Statistische Analysen*. Shaker Verlag Aachen 2008; 2. Auflage;S. 22

47. Moses J.W., et al., *Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery*. N Engl J Med 2003; 349(14): p.1315-23
48. Schofer J., et al., *Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS)*. Lancet 2003; 362(9390): p. 1093-9.
49. Morice M.C., et al., *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization*. N Engl J Med 2002; 346(23): p. 1773-80.
50. Spaulding C., et al., *A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare metal stents*. N Engl J Med 2007; 356: p. 989-97
51. Caixeta A., et al., *5-Year Clinical outcomes after Sirolimus-Eluting stent implantation*. J Am Coll Cardiol 2009; 54:894-902
52. Palmieri C., et al., *Drug-eluting Stents versus Bare-metal Stents in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Single-Center Experience with Long-Term Follow up*. J Invasive Cardiol 2010; 22:4:151-158
53. Garro N., et al., *Very late thrombosis in acute myocardial infarction: drug-eluting versus uncoated stents*. EuroInterv 2008; 4:324-330
54. Mauri L., et al., *Drug-eluting or Bare-metal Stents for acute myocardial infarction*. N Engl J Med 2008; 359: p. 1330-42
55. Chen SF. et al., *Use of drug-eluting versus bare-metal stents in ST-segment elevation myocardial infarction*. J Invasive Cardiol 2009; 21(11): p. 206-212
56. Di Lorenzo E., et al., *Benefits of drug-eluting stents as compared to bare metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction: four year results of the Paclitaxel or Sirolimus-Eluting stent vs bare metal stent in primary angioplasty (PASEO) randomized trial*. Am Heart J 2009; 158:e43-e50
57. Violini R., et al. *Maintenance of Long-term Clinical Benefit with Sirolimus-Eluting Stent in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*. J Am Coll Cardiol 2010; 55:810-4
58. Jael Z., et al., *Three-Year Outcome of Sirolimus-Eluting versus Bare-metal Stents for the treatment of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the MISSION! Intervention Study)*. Am J Cardiol 2010; 106:4-12
59. Kukreja N., et al., *Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction*. Circ Cardiovasc Intervent 2008; 1:103-110
60. Campo G., et al., *Long-term outcome after drug-eluting stenting in patients with ST-segment Elevation myocardial infarction. Data from the REAL Registry*. International Journal of Cardiology 2010; 140:154-160

61. Menichelli M., et al., *Randomized Trial of Sirolimus-Eluting Stent versus Bare-metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI)*. J Am Coll Cardiol 2007; 49:1972-30
62. Akin I., et al., *Outcomes after differential use of drug-eluting stents in diabetic patients: 1-Year results from the DES.DE Registry*. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2010; 76:50-57
63. Stenenstrand U., et al., *Safety and efficacy of drug-eluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR)*. Eur Heart J 2010; 31:177-186
64. Tu JV, et al., *Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario*. N Engl J Med 2007; 357:1393-1402
65. Garg P., et al., *Drug-eluting or bare metal stenting in patients with diabetes mellitus*. Circulation 2008; 118 (22):2277-2285
66. Maeng M., et al., *Comparison of stent thrombosis, myocardial infarction and mortality following drug-eluting versus bare-metal stent coronary intervention in patients with diabetes mellitus*. Am J Cardiol 2008; 102:165-172
67. Carter A., *TOR of the Cell Cycle: Are there important implications for diabetics in the era of the drug-eluting stent?* Catheterization and Cardiovascular Interventions 2004; 61:233-236
68. Schuyler JW., et al., *Drug-eluting versus bare metal stenting in acute myocardial infarction. A clinical review*. Minerva Cardioangiol 2009; 57:585-95
69. Wiviott SD., et al., *Prasugrel compared with high loading- and maintenance dose clopiogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-thrombolysis in myocardial infarction 44 trial*. Circulation 2007; 116:2923-32
70. Silber S., et al., *Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI)*. Kardiologe 2010; 4:84-92
71. Dibra A., et al., *Drug-eluting stents in acute myocardial infarction: updated meta-analysis of randomized trials*. Clin Res Cardiol 2010; 99:345-357
72. Stone GW., et al., *Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-eluting coronary stents*. N Engl J Med 2007; 356:998-1008
73. Vlaar P., et al., *Safety and Efficacy of Drug-eluting stent for ST-Segment elevation Myocardial Infarction in an Unselected Consecutive cohort*. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2008; 71:764-769

74. Hannan E., et al., *Drug eluting versus Bare-metal stents in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. J am Coll Cardiol Interv 2008; 1:129-35
75. Shishehbor M., et al., *Comparison of Drug-eluting stents versus Bare-metal stents for treating ST-segment elevation myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol Int 2008; 1:227-32
76. Brar S., et al., *Use of Drug-eluting stents in acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 2009; 53:1677-89
77. Valgimigli M., et al., *Two-year clinical follow-up after Sirolimus-eluting versus Bare-metal stent implantation assisted by Systematic Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor infusion in patients with myocardial infarction. Results from the STRATEGY study*. J Am Coll Cardiol 2007; 50:138-45
78. Steg G., et al., *Mortality following placement of drug-eluting and bare-metal stents for ST-segment elevation acute myocardial infarction in the Global Registry of Acute Coronary events*. European Heart Journal 2009; 30:p 321-329
79. Lagerqvist B., et al., *Long-term outcomes with Drug-eluting Stents versus Bare-metal Stents in Sweden*. N Engl J Med 2007; 356:1009-19
80. Kastrati A., et al., *Meta-Analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. Bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction*. Eur Heart J 2007; 28:2706-2713
81. Spaulding C., et al., *Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction*. N Engl J Med 2006; 355:1093-1104
82. Valgimigli M., et al., *Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: A randomized trial*. JAMA 2005; 293:2109-2117
83. Valgimigli M., et al., *Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with angioplasty of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: The MULTISTRATEGY randomized trial*. JAMA 2008 Apr 16; 299:1788-1799
84. van der Hoeven BL., et al., *Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-months angiographic and intravascular ultrasound results and 12-months clinical outcome results from the MISSION! Interventions study*. J Am Coll Cardiol 2008; 51:618-626
85. Pfisterer M., et al., *Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting stents versus bare-metal stents*. J Am Coll Cardiol 2006; 48:2584-91

86. Daemen J., et al., *Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study*. Lancet 2007 Feb 24; 369(9562):667-78
87. Jaffe R., et al., *Late and very late thrombosis of drug-eluting stents*. J Am Coll Cardiol 2007; 50:11927
88. Kukreja N., et al., *The risk of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with bare-metal and drug-eluting stents*. J Am Coll Cardiol Interv 2009; 2:534-41
89. Chen J., et al., *Comparison of the incidence of late stent thrombosis after implantation of different drug-eluting stents in the real world coronary heart disease patients: three-year follow-up results*. Chin Med J 2010; 123(7):778-781
90. Trip MD., et al., *Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction*. N Engl J Med 1990; 322:1549-54
91. Juul-Moller S., et al., *Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Trial (SAPAT) Group*. Lancet 1992; 340:1451-5
92. Höchtel T., et al., *Prasugrel-ein neues Thienopyridin*. J Kardiologie 2009; 16(5-6)
93. Pasceri V., et al., *Safety of Drug-eluting stents in Patients on chronic anticoagulation using long-term single antiplatelet treatment with clopidogrel*. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2010; 75:936-942
94. CAPRIE Steering Committee. *A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. Lancet 1996; 348:1329-1339
95. Sabatine MS., et al., *Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation*. N Engl J Med 2005; 352:1179-1189
96. Chen ZM., et al., *Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2005; 366:1607-1621
97. Steinhubl SR., et al., *Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial*. JAMA 2002; 288:2411-2420
98. Bakhru MR., et al., *What is the role of dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin?* Cleveland Clinic Journal of Medicine 2008; 75:289-295
99. Collet JP., et al., *Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes*. Circulation 2004; 110:2361-7
100. Yusuf S., et al., *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation*. N Engl J Med 2001; 345:494-502

101. Biondi Zoccai GG., et al., *A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary disease.* Eur Heart J 2006; 27:2667-74
102. Zeymer U., et al., *Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice.* Eur Heart J 2007; 27:2661-2666
103. Bhatt DL. et al., *Patients with prior myocardial infarction, stroke or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial.* J Am Coll Cardiol 2007;49:1982-88
104. Wiviott SD., et al., *Prasugrel versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndrome.* N Engl J Med 2007; 357:2001-15
105. Matetzky S., et al., *Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events of patients with acute myocardial infarction.* Circulation 2004; 109(25):3171-3175
106. Price MJ., et al., *Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation.* Eur Heart J 2008; 29(8):992-1000
107. Michelson AD., et al., *Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance.* J Thromb Haemost 2005; 3(6):1309-1311
108. Chen WH., et al., *Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment.* J Am Coll Cardiol 2004; 43(6):1122-1126
109. Wang JC., et al., *Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA.* Am J Cardiol 2003; 92(12):1492-1494
110. Lev EI., et al., *Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance.* J Am Coll Cardiol 2006; 47(1):27-33
111. Gurbel PA., et al., *Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study.* J Am Coll Cardiol 2005; 46(10):1827-1832
112. Ho PM., et al., *Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome.* JAMA 2009; 301(9):937-944
113. Wiviott SD. et al., *Randomized comparison of prasugrel, a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial.* Circulation 2005; 111:3366-73

7. Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ACS	akutes Koronarsyndrom
AC(V)B	aortokoronarer (venöser) Bypass
A.p.	Angina pectoris
ARC	Academic Research Consortium
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare-metal stent (Metallstent)
Bzw.	beziehungsweise
cAMP	cyklisches Adenosin-Mono-Phosphat
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinkinase
CK-max	maximale Creatinkinase
CK-MB	herzspezifische Creatinkinase
DES	engl. Drug-eluting stent (medikamentenfreisetzender Stent)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Echo	Echokardiographie
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	englisch
FDA	Food and Drug Administration (amerik. Zulassungsbehörde für Lebensmittel und Medikamente)
FKBP	FK-Bindungsprotein
GP Blocker	Glykoprotein2b/3a Antagonist
HDL	high-density lipoprotein
IDDM	engl. insulindependent diabetes mellitus (insulinpflichtiger Diabetes mellitus)
ISR	In-Stent-Restenose
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
k.A.	keine Angabe
KFI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit

LDL	low-density lipoprotein
m ²	Quadratmeter
mm	Millimeter
MACE	engl. major adverse cardiac events = kombinierter Endpunkt aus: Tod, Herzinfarkt, TVR
MACCE	engl. major adverse cardiac and cerebral events = kombinierter Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt, TVR und Schlaganfall
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MI	Myokardinfarkt
mmHg	Millimeter Wassersäule
mTor	mammalian target of rapamycin
n	Anzahl
n.b.	nicht beschrieben
NIDDM	engl. noninsulindependent Diabetes mellitus (nichtinsulinpflichtiger Diabetes mellitus)
n.s.	nicht signifikant
NSTEMI	engl. Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
p	Signifikanz
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
PES	engl. Paclitaxel-eluting stent (Paclitaxelfreisetzender Stent)
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	engl. right coronary artery (rechte Kranzarterie)
RIVA	Ramus interventricularis anterior (vorderer absteigender Ast)
RPLS	Ramus posterolateralis sinister (Ast der linken Hinterseitenwand)
QCA	engl. quantitative coronary angiography (quantitative koronare Angiographie)
SD	Standardabweichung
SES	Sirolimus-eluting stent (Sirolimusfreisetzender Stent)
SPSS	Statistikprogramm
STEMI	engl. ST-elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)
ST	Stentthrombose

Tab.	Tabelle
TIMI	engl. thrombolysis in myocardial infarction
TVF	engl. target vessel failure
TVL	engl. target vessel lesion
TVR	engl. target vessel revascularisation
u.a.	unter anderem
U/l	Units pro Liter (internationale Maßeinheit)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
Z.n.	Zustand nach
%	Prozent

9. Danksagung

Für die Unterstützung und Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich bei allen bedanken, die mir hilfreich zur Seite standen.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hüseyin Ince für die Bereitstellung und Vergabe des Dissertationsthemas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Henrik Schneider sowie Frau Dipl. math. Helga Krentz, die mir mit konstruktiver Kritik und wertvollen Ratschlägen zur Seite standen. Ebenso möchte ich mich bei den freundlichen und hilfsbereiten Mitarbeitern des Archivs der Universität Rostock bedanken.

Ich danke meiner Freundin Frau Dr. med. Stephanie Nematı für ihr ehrliches Interesse und ihre motivierenden Hinweise während des Entstehens der Arbeit.

Thesen

1) Die Einführung der perkutanen Koronarintervention durch Andreas Grüntzig im Jahre 1977 gilt als Meilenstein in der Geschichte der interventionellen Kardiologie. Ihr Stellenwert hat in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit rasant zugenommen. Als Weiterentwicklung der perkutanen Koronarintervention gelten implantierbare Koronarstents, welche nach Ballondilatation in den Koronargefäßen verbleiben. Diese Form der Intervention hat die chirurgische Revaskularisierung als häufigste invasive Behandlungsform abgelöst.

2) Lange Zeit galt als wesentlichstes Problem der Implantation von Bare-metal stents (BMS) die Entwicklung von In-Stent Restenosen und damit verbunden die Gefahr des erneuten Auftretens von Angina pectoris oder Herzinfarkten. Je nach Patientenkollektiv beträgt die In-Stent Restenoserate nach Bare-metal Stentimplantation etwa 20% und mehr. In-Stent Restenosen erfordern häufig Revaskularisierungen in Form einer erneuten perkutanen Koronarintervention oder Bypassoperation.

3) Die Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen nach Stentimplantation gilt als Hauptursache für die Entstehung von In-Stent Restenosen. Die Brachytherapie galt bis zur Einführung der medikamentenbeschichteten Stents (DES=Drug-eluting Stents) als Therapiemethode der Wahl der In-Stent Restenosen.

4) Drug-eluting Stents sind Metallstents mit einem medikamentenfreisetzenden Polymer. Diese antiproliferativ wirkenden Medikamente verhindern die Hyperplasie der Neointima nach Stentimplantation. Zahlreiche Medikamente mit unterschiedlichem Wirkmechanismus sind erprobt, dazu zählen z.B. Sirolimus (Rapamycin), Paclitaxel, Tacrolimus, Everolimus, Zotarolimus, Biolimus oder Pimecrolimus. Mit der Einführung der Drug-eluting Stents sank die In-Stent Restenoserate auf unter 10%.

5) Die Risikofaktoren von Stentthrombosen sind multifaktoriell. Zum einen spielen klinische patientenabhängige Faktoren wie hohes Alter, andere Erkrankungen, erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, vorzeitiges Absetzen der dualen Thrombozytenaggregationshemmung sowie eine ASS-oder Clopidogrelresistenz eine entscheidende Rolle. Doch auch angiographische Faktoren wie multiple Läsionen, Mehrgefäßerkrankungen, Gefäßdissektion nach Stentimplantation, Bifurkationsläsion, ostiale Läsionen, persistierender langsamer Blutfluss sowie eine vorangegangene intrakoronare Brachytherapie können eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung einer ST spielen. Zusätzlich sind kleine Koronargefäße, kleiner Stentdurchmesser, große Stentlänge, multiple Stents, überlappende Stentsegmente und Stentmalapposition auch zu den angiographischen Risikofaktoren zu zählen.

6) Auch beim akuten Koronarsyndrom galt der Einsatz von Cypher™ Stents in Folge der besonderen thrombogenen Situation, der Unklarheit hinsichtlich der Patientencompliance bezüglich der dualen Antikoagulation sowie anderen Kontraindikationen für eine duale Antikoagulation, z.B. Operationen als unsicher.

7) Ziel unserer Studie war es, ein festgelegtes Patientenkollektiv bei akutem Koronarsyndrom bezüglich des Langzeit-Follow-ups vom Cypher™ Stent und Bare-metal Stent hinsichtlich der Sicherheit und Effizienz zu vergleichen.

8) In den Jahren 2001-2003 wurden Patienten sowohl mit Cypher™ Stent als auch Bare-metal Stent an der Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik Rostock beim akuten Myokardinfarkt behandelt. In der vorliegenden Studie wurden jeweils 50 Patienten mit Implantationen von Cypher™ Stents sowie Bare-metal Stents über einen Fünf-Jahres Zeitraum bezüglich der Sicherheit und Effizienz retrospektiv beobachtet. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum der BMS Patienten lag bei 6,5 Jahren, während er bei den SES Patienten 5,4 Jahre betrug. Es war möglich ein Langzeit-Follow-up bei 97% der Patienten zu erheben.

9) Im Ergebnis unserer Arbeit profitierten die Patienten mit Cypher™ Stent Implantation im Vergleich zu Patienten mit Bare-metal Stent Implantation deutlich hinsichtlich einer erneuten Revaskularisation. Es besteht somit eine statistisch signifikante Überlegenheit in der Effizienz von Cypher™ Stents im Vergleich zu Bare-metal Stents im akuten Myokardinfarkt. In unserer Studie hatten Patienten mit Bare-metal Stentimplantation ein 6,6fach erhöhtes Risiko für eine erneute Revaskularisation gegenüber Cypher™ Stent Patienten.

10) Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der klinischen Endpunkte Mortalität und Re-Myokardinfarktrate konnte zwischen den Gruppen ermittelt werden. Diese Ergebnisse werden von anderen Studien ebenfalls beschrieben. Bezüglich Mortalität und Myokardinfarktrate sind sich der Cypher™ Stent und Bare-metal Stent ebenbürtig.

11) Hinsichtlich des Ereignisses Stentthrombose trat weder eine frühe noch eine späte Stentthrombose auf. Ein Fall einer sehr späten Stentthrombose konnte in diesem Langzeit-Follow-up eruiert werden. Dieses Ereignis konnte zwar in die Gruppe der Patienten mit Cypher™ Stentimplantation eingeordnet werden, ist jedoch nicht statistisch signifikant.

12) Der Einsatz des Cypher™ Stents bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt darf als mindestens genauso sicher wie der Einsatz von Bare-metal Stents gelten. Hinsichtlich der Effektivität überwiegt der Nutzen des Cypher™ Stents im Vergleich zum Bare-metal Stent. Trotzdem sollte der Cypher™ Stent nur unter Beobachtung der Einsatzkriterien, z.B. geplante Operationen, Patientencompliance, angewandt werden.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel wurden nicht benutzt. Die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen wurden als solche kenntlich gemacht.

Rostock, den 17.02.2011

Anne Michaelsen

Fragebogen für die telefonisch nicht erreichbaren Patienten

Name:

Geburtsdatum:

Adresse:

Telefon:

Bitte kreuzen Sie die für sie richtigen Antworten an. Bei Fragen hilft Ihnen ihr Hausarzt bestimmt gerne weiter. Vielen Dank!

1. Herzinfarkt

Haben Sie in den letzten Jahren einen erneuten Herzinfarkt erlitten?

- Ja
- Nein

Wenn ja: Wann? In welcher Klinik wurden Sie behandelt?

2. erneute Gefäßverengung

Wurde in den letzten Jahren aufgrund von Beschwerden eine erneute Gefäßerweiterung durchgeführt?

- Ja
- Nein

Wenn ja: Wann? In welcher Klinik wurden Sie behandelt?

Hatten Sie eine a) Bypass-Operation
oder b) eine erneute PTCA

3. Medikation

Wir bitten Sie alle Medikamente mit Dosierung aufzuschreiben, die Sie im Moment nehmen. Bei Problemen kann Ihnen ihr Hausarzt bestimmt weiterhelfen.

4. Probleme durch Medikamente

Litten Sie in der letzten Zeit an Blutungskomplikationen?

- Ja
- Nein

z.B. - Magenblutung
- Nasenbluten
- andere Blutungen

Wann sind diese Komplikationen aufgetreten? Bei wem wurden Sie behandelt?

5. Wie fühlen Sie sich jetzt?

a) Wohlbefinden

Bitte vergeben Sie Schulnoten für ihr jetziges Wohlbefinden. Die Note 1 beschreibt ein sehr gutes Wohlbefinden, wie vor dem Herzinfarkt. Die Note 6 beschreibt ein sehr schlechtes Wohlbefinden.

1
2
3
4
5
6

b) Leistungsfähigkeit (Mehrfachantworten sind möglich)

- Ich kann mehr als 3 Etagen Treppen steigen.
- Ich kann drei Etagen Treppen steigen.
- Ich schaffe mehr als 1 Etage aber weniger als 3 Etagen.
- Ich fühle mich nicht leistungsfähig.
- Ich habe oft Luftnot unter Belastung.
- Ich habe oft Luftnot in Ruhe.
- Ich habe oft ein Stechen in der Brust.
- Ich habe so gut wie nie Luftnot oder Stechen in der Brust
- Ich treibe regelmäßig Sport (Radfahren, Gartenarbeit).
- Ich fühle mich (fast) so fit wie vor dem Herzinfarkt.

Darstellung der Risikofaktoren in unserer Studie von 2003-2008 im Vergleich mit anderen Studien.

Tab. 24: Darstellung der Riskofaktoren in den Vergleichsstudien

Studie	Hypertonie	HLP	DM	Nikotin
	DES/BMS [%]	DES/BMS [%]	DES/BMS [%]	DES/BMS [%]
2003-2008	80/76	82/80	12/18	Aktuell: 38/28 Gesamt: 70/60
PASEO	27,8/24,4	k.A.	27,8/25,6	24,4/26,7
3JF SESAMI	54,3/58,7	62,5/65	17,5/23,7	Aktuell: 56,8/51,7
3JF MISSION	30,4/25,7	23,4/16,4	12,7/6,6	Aktuell: 53,2/55,9
3JF REAL	55/61	48/47	24/19	Aktuell: 33/35
Mauri et al.	69,1/65	66,7/62,1	25,5/22,5	Aktuell: 29,1/31,3
Garro et al.	43,6/41,4	39,3/41,4	21,4/14,8	Aktuell: 59,8/52,3
Kukreja et al.	27,7/21,1	36,2/24,9	11,9/9,6	Aktuell: 48,6/35,6
Palmieri et al.	54/62	53/51	20/9	46/51

HLP=Hyperlipoproteinämie, k.A.=keine Angabe, aktuell=zum Zeitpunkt der Studie aktiven Raucher, gesamt=alle Patienten mit Raucheranamnese (ehemalige und aktive Raucher), 3JF=3-Jahres-Follow-up der SESAMI / MISSION / REAL Studie